

PERANAN ADIPONEKTIN TERHADAP *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME* SERTA HUBUNGANNYA DENGAN FAKTOR GENETIK, ENDOKRIN, DAN METABOLIK

THE ROLE OF ADIPONECTIN IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME (PCOS), AND RELATIONSHIP WITH GENETIC, ENDOCRINE, AND METABOLIC FACTORS

**BERTHA PANGARIBUAN
P0200306012**



**PROGRAM DOKTOR
ILMU KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

PERANAN ADIPONEKTIN TERHADAP *POLYCYSTIC OVARY SYNDROME* SERTA HUBUNGANNYA DENGAN FAKTOR GENETIK, ENDOKRIN, DAN METABOLIK

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

Bertha Pangaribuan

P0200306012

kepada

**PROGRAM DOKTOR
ILMU KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2011**

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis sampaikan kepada Tuhan yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih atas karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Ketertarikan penulis untuk melakukan penelitian ini merupakan kelanjutan dari hasil tesis yang terlebih dahulu dilakukan oleh penulis. PCOS sampai saat ini merupakan salah satu masalah yang sering dijumpai pada wanita usia reproduktif, dengan akibat yang ditimbulkan dapat berupa infertilitas, diabetes melitus, gangguan kardiovaskular, dan gangguan metabolik lainnya. Salah satu tema sentral yang sedang berkembang saat ini adalah diketahuinya adiponektin sebagai adipokin baik yang dapat memperbaiki keadaan gangguan metabolik dan sangat erat kaitannya dengan obesitas. Penulis bermaksud menyumbangkan konsep hubungan antara adiponektin sebagai penanda dini terjadinya gangguan metabolik dan hormonal pada kejadian PCOS. Selain itu penulis ingin mencari tahu faktor apa saja yang berperan terhadap terjadinya penurunan kadar adiponektin pada wanita PCOS.

Berbagai kendala dan pengalaman berharga yang penulis hadapi dalam pelaksanaan penelitian dan penyusunan disertasi ini. Namun berkat bantuan dari berbagai pihak, kendala-kendala tersebut dapat diselesaikan dan dituangkan dalam disertasi ini. Pada kesempatan ini, dengan ketulusan hati penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Idrus A. Paturusi; Direktur Pascasarjana Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Ir. Mursalim, MSc; Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD dan Ketua Program Studi Pascasarjana Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran di Universitas Hasanuddin.

Penghargaan setinggi-tingginya dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada promotor Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD dan ko-promotor dr. Muchtaruddin Mansyur, PhD. serta Drs. Andi Wijaya, PhD, yang dengan penuh pengertian dan kesabaran membimbing, mengarahkan serta mendorong penulis sejak persiapan dan pelaksanaan penelitian, hingga penyusunan disertasi ini.

Kepada tim penguji, Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MSc, dan Dr. dr. Mardiah Tahir, SpOG penulis menyampaikan terima kasih atas kesediaan waktunya dan pemberian masukan yang sangat berharga bagi penyempurnaan penulisan disertasi ini. Penghargaan dan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan secara khusus bagi Prof. dr. Samsulhadi, SpOG (K) atas ilmu yang diberikan sehingga dapat membuka wawasan penulis terhadap permasalahan penelitian dan proses mengatasinya hingga terselesaikannya penyusunan disertasi ini.

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada manajemen PT. Prodia Widyahusada yang telah memberikan kesempatan dan mendorong penulis untuk mengikuti serta menyelesaikan jenjang pendidikan tertinggi di Universitas Hasanuddin, khususnya kepada Drs. Andi Wijaya, PhD, Drs. Gunawan PS, Hamdono Widjojo, Drs. Elias Nugroho, Ichsan Hidayat SH, dan Aryati Utami selaku Dewan Komisaris, Dra. Endang Hoyaranda, Dr. Dewi Muliaty Liusvia, MSi, Dra. Luscie Panggajaya beserta direksi lainnya. Semoga ilmu yang penulis dapatkan selama pendidikan dapat digunakan dan bermanfaat untuk perkembangan dan kemajuan perusahaan.

Kepada tim *Prodia Occupational Health Institute*, Drs. Gunawan PS selaku Direktur, dr. Liem Jen Fuk, MS, SpOk, Yolanda Cisca, SE., Mulyana, SSI., Anandani, SSI., Ir. Rita Anggraeni, Rika Damayanti, serta seluruh staf lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu, penulis sampaikan terima kasih tak terhingga atas perhatian dan pengertian dalam berbagi beban tugas, mendukung tanpa pamrih serta dengan semangat tinggi bekerja untuk membantu penulis hingga semua pekerjaan dapat diselesaikan.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada dr. Andon Hestiantoro, SpOG (K), dr. Budi Wiweko, SpOG, seluruh dokter PPDS dan staf di Klinik Yasmin RSCM Jakarta, atas kerjasama dan bantuannya dalam pengumpulan data penelitian. Demikian juga kepada Endang Sayekti dan Y. Yesi Purnama Sari, SS. dari unit pelayanan penelitian Laboratorium Klinik Prodia cabang Kramat, penulis menyampaikan terima kasih banyak atas bantuannya dalam penanganan dan pengumpulan data penelitian pemeriksaan laboratorium.

Kepada Miswar Fattah, MSi., Wiwik Rositawati, MSi., Reny Mulatsih dan tim di bagian Penelitian dan Pengembangan Pemeriksaan serta Laboratorium Biologi Molekular Prodia, terima kasih atas bantuannya dalam penyediaan metode pemeriksaan tes khusus untuk penelitian ini dan pengerjaannya. Demikian juga kepada tim Pusat Rujukan Nasional Prodia yang telah melakukan pemeriksaan beberapa parameter tes rutin, tak lupa peneliti menyampaikan banyak terima kasih atas bantuannya

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Mulyana, SSI. atas pemikiran dan waktu yang diberikan untuk membantu peneliti dalam pengolahan data statistik penelitian ini. Demikian juga kepada Dr. Agus Sulaeman, MSi dan seluruh jajaran Laboratorium Klinik Prodia Makassar, khususnya kepada Ikhwana Bahar atas bantuannya yang tanpa pamrih serta dengan setia telah menemani penulis saat menyelesaikan persyaratan administratif selama menjalani studi di Universitas Hasanuddin, penulis ucapkan banyak terima kasih.

Bagi sahabat-sahabat penulis yaitu Dr. Marita Kaniawati, MSi., Evi Liswati Wong, MSi., Lies Gantini, MSi., Dr. Indriyanti Rafi Sukmawati, MSi., Ampri Retnowardani, MSi., dr. Djoko Wibisono, SpPD (KGH), dr. Jodi Sidharta, SpPD (KGH), Dra. Sri Marti Sumbawati, MM., dan Dra. Henny Dwi Kurniati, terima kasih tak terhingga atas perhatian dan dorongan yang diberikan, saat penulis mengalami kejenuhan dan hambatan dalam penyelesaian disertasi ini.

Kepada mamak tercinta Kelementina Situmorang dan almarhum bapak tercinta Richard Pangaribuan, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dari lubuk hati yang paling dalam, atas doa, bimbingan, keteladanan dan dukungan moral serta kasih sayang yang diberikan selama ini. Semoga keberhasilan ini dapat memberikan kebahagiaan di kehidupan mamak tercinta saat ini, dan bapak tercinta juga dapat merasakan kebahagiaan ini meski telah tidak berada bersama-sama dengan kami lagi. Untuk abang, kakak, kakak ipar, abang ipar, semua keponakan dan seluruh keluarga besar, peneliti ucapkan terima kasih atas doa dan dukungannya.

Akhirnya ucapan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan tak terhingga untuk suami tercinta Ir. Barita Sihombing, MSc. yang selalu mendukung, menemani, penuh pengertian dan kesabaran, serta dengan penuh kecintaan selalu mendoakan penulis selama proses belajar dan penyelesaian disertasi ini.

Penulis menyadari kemungkinan terdapatnya kekurangan dan keterbatasan selama pelaksanaan penelitian dan penyusunan disertasi ini, oleh karena itu dengan kerendahan hati penulis menyampaikan mohon maaf atas hal tersebut. Harapan dan doa penulis sampaikan ke hadirat Tuhan YME, semoga karya tulis ini dapat menjadi salah satu sumbangan yang bermanfaat dalam bidang ilmu pendidikan dan kesehatan, serta semoga semua pihak yang membantu baik yang telah maupun belum sempat disebutkan, diberkati dan dibalaskan jasa-jasanya oleh Tuhan Yang Maha Pengasih.

Makassar, 16 Desember 2011

Bertha Pangaribuan

DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Pertanyaan Penelitian	7
C. Tujuan Penelitian	
1. Tujuan umum	7
2. Tujuan khusus	8
D. Manfaat Penelitian	
1. Untuk pengembangan ilmu	9
2. Untuk pengembangan medik	9
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Pendahuluan	10
B. Patofisiologi PCOS	14
C. Folikulogenesis	22
D. Steroidogenesis	32

	Halaman
E. Resistensi insulin	41
F. Adipokin, reproduksi dan fertilitas	48
G. Adiponektin	52
H. Kerangka Teori	57
I. Kerangka Konseptual	61
J. Hipotesis Penelitian	63
BAB III. METODOLOGI PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	64
B. Lokasi Dan Waktu Penelitian	64
C. Populasi Dan Teknik Pengumpulan Sampel	
a. Kriteria inklusi	65
b. Kriteria eksklusi	66
c. Besar sampel	66
d. Metode pengumpulan spesimen darah	68
D. Etika Penelitian	69
E. Definisi Operasional	70
F. Pengolahan Dan Analisis Data	
1. Pemeriksaan, penyuntingan dan pembersihan data	76
2. Analisis data	76
G. Alur Penelitian	78

	Halaman
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Karakteristik Sampel Penelitian	79
B. Karakteristik Umum Subyek Penelitian	81
C. Karakteristik Genetik Subyek Penelitian	84
D. Peran Obesitas Terhadap Kejadian PCOS	88
E. Peran Resistensi Insulin Terhadap Kejadian PCOS	91
F. Peran Adiponektin Terhadap Kejadian PCOS	94
G. Peran Gen Adiponektin (T45G) Terhadap Kejadian PCOS	97
H. Peran Gen CYP17 (T27C) Terhadap Kejadian PCOS	100
I. Peran Adiponektin Terhadap LH Pada Wanita PCOS	103
J. Peran Adiponektin Terhadap Obesitas Pada Wanita PCOS	105
K. Peran Adiponektin Terhadap SHBG Pada Wanita PCOS	109
L. Peran Adiponektin Terhadap Resistensi Insulin Pada Wanita PCOS	113
M. Peran Adiponektin Terhadap Steroidogenesis (Gen CYP17) Pada Wanita PCOS	115

	Halaman
N. Peran Faktor Hormonal, Metabolik dan Genetik	
Dalam Penurunan Kadar Adiponektin	117
O. Faktor Determinan PCOS dan	
Hipoadiponektinemia	123
P. Implikasi Hasil Penelitian	143
Q. Keterbatasan Penelitian	147
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	150
B. Saran	151
DAFTAR PUSTAKA	154

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Prevalensi PCOS	13
Tabel 2. Gen dengan bukti keterkaitan, hubungan, atau keduanya, dengan Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)	17
Tabel 3. Enzim-enzim P450 yang terlibat aktif dalam biosintesis hormon	34
Tabel 4. Enzim-enzim <i>hydroxysteroid dehidrogenase</i> yang terlibat aktif dalam biosintesis hormon	35
Tabel 5. Peran adipokin dalam reproduksi	50
Tabel 6. Karakteristik sosiodemografi subyek penelitian	81
Tabel 7. Karakteristik variabel klinis, biokimiawi dan hormonal subyek penelitian	82
Tabel 8. Karakteristik hormonal subyek penelitian pada kelompok PCOS dan non PCOS	84
Tabel 9. Distribusi polimorfisme gen adiponektin berdasarkan jumlah genotip dan jumlah alel	86
Tabel 10. Distribusi polimorfisme gen CYP17 berdasarkan jumlah genotip dan jumlah alel	87
Tabel 11. Hubungan obesitas dengan PCOS	89
Tabel 12. Hubungan resistensi insulin dengan PCOS	92
Tabel 13. Hubungan adiponektin dengan PCOS	95

	Halaman
Tabel 14. Hubungan adiponektin dengan PCOS pada wanita tidak obes	97
Tabel 15. Hubungan gen adiponektin (T45G) dengan PCOS	99
Tabel 16. Hubungan gen CYP17 (T27C) dengan PCOS	101
Tabel 17. Hubungan alel T dan C pada gen CYP17 dengan PCOS	102
Tabel 18. Hubungan adiponektin dengan LH pada wanita PCOS	104
Tabel 19. Hubungan obesitas dengan adiponektin pada wanita PCOS	106
Tabel 20. Hubungan adiponektin dengan SHBG pada wanita PCOS	110
Tabel 21. Hubungan adiponektin dengan FAI pada wanita PCOS	111
Tabel 22. Hubungan faktor metabolik dengan nilai SHBG	113
Tabel 23. Hubungan adiponektin dengan resistensi insulin pada wanita PCOS	114
Tabel 24. Hubungan gen CYP17 dengan adiponektin pada wanita PCOS	116
Tabel 25. Hubungan faktor hormonal dan metabolik dengan nilai adiponektin	120
Tabel 26. Hubungan gen T45G dan CYP17 dengan nilai adiponektin	121
Tabel 27. Variabel yang paling berhubungan dengan PCOS	125

	Halaman
Tabel 28. Variabel yang paling berhubungan dengan kejadian hipoadiponektinemia (1)	133
Tabel 29. Variabel yang paling berhubungan dengan kejadian hipoadiponektinemia (2)	134
Tabel 30. Variabel yang paling berhubungan dengan kejadian hipoadiponektinemia (3)	135

	Halaman
Gambar 14. Skema jalur signal transduksi pada sel granulosa	139
Gambar 15. Skema prediksi mekanisme kejadian PCOS pada keadaan hipoadiponektinemia	140
Gambar 16. Perjalanan patogenesis <i>polycystic ovary syndrome</i> (PCOS)	142

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Perhitungan Besar Sampel Penelitian	168
Lampiran 2. Penjelasan Bagi Peserta Penelitian	171
Lampiran 3. Formulir Persetujuan Setelah Penjelasan (<i>Informed Consent</i>)	176
Lampiran 4. Formulir Riwayat Kesehatan Subyek Penelitian PCOS	177
Lampiran 5. Alur Penanganan Subyek Penelitian di Laboratorium	178
Lampiran 6. Alur Penanganan Sampel Penelitian	179
Lampiran 7. Pemeriksaan Polimorfisme Gen Adiponektin	181
Lampiran 8. Pemeriksaan Polimorfisme Gen CYP17	191
Lampiran 9. Perhitungan Persamaan Hardy-Weinberg	201

Abstrak

Pendahuluan

Peran adiponektin dalam terjadinya PCOS belum konklusif. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peran adiponektin dengan patogenesis PCOS, baik hubungannya dengan gangguan endokrin, metabolik dan genetik.

Metode penelitian

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol. Lima puluh dua pasien PCOS, dan secara acak dipilih 52 subyek kontrol dari wanita dengan gangguan menstruasi tanpa PCOS. Penetapan PCOS menggunakan kriteria Rotterdam 2003. Variabel faktor risiko yaitu LH, SHBG, resistensi insulin, adiponektin, polimorfisme gen adiponektin (T45G), dan polimorfisme gen CYP17 (T27C) dilakukan secara laboratoris dengan standar yang sesuai dengan masing-masing variabel.

Hasil penelitian

Polimorfisme gen CYP17 berhubungan dengan PCOS ($OR_{Adjusted} = 3,24$; $95\%CI = 1,30-7,39$), kadar adiponektin berhubungan dengan steroidogenesis ($OR_{Adjusted} = 2,51$; $95\%CI = 1,0-6,16$), polimorfisme gen adiponektin berhubungan dengan kadar adiponektin ($OR_{Adjusted} = 0,39$; $95\%CI = 0,16-0,95$), kadar adiponektin ditemukan lebih rendah pada pasien PCOS dibandingkan subyek kontrol ($p=0,01$), kadar adiponektin berhubungan dengan kadar SHBG ($OR_{Adjusted} = 5,02$; $95\%CI = 2,08-12,13$), resistensi insulin berhubungan dengan PCOS ($OR_{Adjusted} = 4,32$; $95\%CI = 1,12-15,56$), obesitas berhubungan dengan PCOS ($OR_{Adjusted} = 2,69$; $95\%CI = 1,08-6,67$).

Kesimpulan

Hipoadiponektinemia merupakan faktor risiko penting terhadap kejadian PCOS, dan pemeriksaan adiponektin dapat digunakan sebagai *marker* untuk diagnosis defek steroidogenesis pada pasien PCOS. Pendekatan terhadap hipoadiponektinemia memberikan peluang tatalaksana PCOS yang lebih baik.

Abstract

Introduction

The role of adiponectin in PCOS is not concluded. The objectives of this study were to determine the role of adiponectin in the pathogenesis of PCOS, and its relationships with the endocrine, metabolic and genetic disorders

Methods

This is a case control study. Fifty two PCOS patients and 52 control subjects of women with irregular menses without PCOS, were included in this study randomly. Determined of PCOS using Rotterdam 2003 criterias. The variabel of risk factors i.e. LH, SHBG, insulin resistance, adiponectin, polymorphisms of adiponectin gene (T45G) and CYP17 gene (T27C) were determined using laboratory standards of each variables.

Results

Gen CYP17 polymorphisms are correlated to PCOS ($OR_{Adjusted} = 3,24$; $95\%CI = 1,30-7,39$), adiponectin serum levels are correlated to steroidogenesis ($OR_{Adjusted} = 2,51$; $95\%CI = 1,0-6,16$), adiponectin gene polymorphisms are correlated to adiponectin serum levels ($OR_{Adjusted} = 0,39$; $95\%CI = 0,16-0,95$), adiponectin serum levels are found lower in PCOS patients than control subjects ($p=0,01$), adiponectin serum levels are correlated to SHBG serum levels ($OR_{Adjusted} = 5,02$; $95\%CI = 2,08-12,13$), insulin resistance is correlated to PCOS ($OR_{Adjusted} = 4,32$; $95\%CI = 1,12-15,56$), obesity is correlated to PCOS ($OR_{Adjusted} = 2,69$; $95\%CI = 1,08-6,67$).

Conclusions

Hypoadiponectinemia is an important risk factor of PCOS, and the measurement of adiponectin level could be used as a marker to diagnose steroidogenesis defect in PCOS patients. Approaching to overcome hypoadiponectinemia enables towards better management of PCOS.

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Adiponektin adalah suatu hormon protein yang diproduksi dan disekresi oleh adiposit ke dalam sirkulasi, diketahui sangat erat hubungannya dengan obesitas dan sensitifitas insulin, Berdasarkan hasil penelitian terbukti ada hubungan yang signifikan antara adiponektin dengan resistensi insulin dan PCOS (Silha *et al.*, 2003; Escobar-Morreale *et al.*, 2006).

Mekanisme adiponektin dan pengaturan sensitifitas insulin belum diketahui dengan pasti, tapi adiponektin mampu menurunkan sirkulasi asam lemak bebas dengan cara meningkatkan oksidasinya pada otot rangka (Wallace, 2004), dan kadar adiponektin sirkulasi pada wanita dua sampai tiga kali lebih tinggi dari pria (Comb *et al.*, 2003). Selain mempunyai sifat meningkatkan sensitifitas insulin, dari hasil penelitian juga diduga adiponektin dapat menurunkan tekanan darah (Hattori *et al.*, 2003), mencegah inflamasi dan trombosis (Diez and Iglesias., 2003), menghambat angiogenesis dan merangsang apoptosis sel endotel (Bråkenhielm *et al.*, 2003).

Penelitian yang mengevaluasi hubungan antara konsentrasi adiponektin serum dengan PCOS, menunjukkan bahwa wanita PCOS

dengan obes mengalami penurunan adiponektin dibandingkan dengan wanita PCOS dengan berat badan normal, dan wanita tanpa PCOS (Orio, 2003, Mohlig, 2003). Dapat dikatakan bahwa kadar adiponektin sangat erat hubungannya dengan keadaan obesitas dan resistensi insulin, sama halnya seperti hubungan adiponektin dengan kadar testosteron pada wanita dengan PCOS. Mendukung pendapat tersebut penulis juga sebelumnya mendapatkan adanya penurunan kadar adiponektin pada kelompok PCOS dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan pada kelompok PCOS dengan obesitas (IMT >25) ditemukan lebih banyak jumlahnya yang mempunyai kadar adiponektin rendah dibandingkan dengan kelompok yang tidak obes (IMT \leq 25). Demikian juga halnya dengan resistensi insulin, pada penelitian tersebut ditemukan hubungan yang bermakna dengan adiponektin pada wanita PCOS (Pangaribuan, 2006).

Diketahui bahwa peningkatan jaringan adiposa pada obesitas dan berkurangnya jaringan adiposa akibat *anorexia* dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi reproduksi. Pada wanita, obesitas berhubungan dengan gangguan menstruasi dan infertilitas, kegagalan gestasional dan komplikasi obstetrik, demikian juga halnya dengan keadaan kurus yang berlebihan dapat dihubungkan dengan amenorea, pertumbuhan buruk fetal dan keguguran. Terlihat bahwa jaringan adiposa merupakan faktor penting dalam keadaan yang kompleks ini, dimana derajat nutrisi ternyata juga turut mengatur fungsi reproduksi (Campos, 2008).

Prevalensi *overweight* dan obesitas pada populasi PCOS di Amerika mencapai lebih dari 50% dan di Eropa berkisar 30-50% (Ehrmann, 2005). Obesitas sendiri ada hubungannya dengan resistensi insulin dan kompensasi keadaan hiperinsulinemia, keadaannya akan lebih buruk jika diikuti oleh akumulasi lemak di intra-abdominal (yaitu jaringan adiposa). Hal ini dikarenakan jaringan adiposa lebih sensitif untuk mengalami lipolisis dan melepaskan asam lemak bebas lebih banyak ke sirkulasi, serta memproduksi beberapa adipositokin (yaitu leptin, resistin, vistatin dan adiponektin) yang berfungsi untuk memediasi terjadinya komplikasi metabolik di dalam tubuh dan terlibat dalam resistensi insulin (Sonnenberg, 2004; Pittas, 2004). Seiring dengan bertambahnya massa lemak visceral pada obesitas maka sekresi adipositokin juga berubah, selanjutnya dapat mempengaruhi terjadinya penurunan sensitifitas insulin dan berhubungan dengan resistensi insulin (Ouchi, 2003; Kadowaki & Yamauchi, 2003; Carmina, 2005).

Keadaan PCOS yang terjadi pada sekitar 4-10 persen wanita usia reproduktif diketahui berhubungan dengan terjadinya infertilitas, gangguan metabolik dan penyakit-penyakit vaskular akibat sindroma metabolik. Berdasarkan hasil penelitian diketahui bahwa kejadian PCOS sangat erat kaitannya dengan resistensi insulin, ditemukan 50-70% wanita PCOS yang mengalami resistensi insulin (Diamanti-Kandarakis, 2007), dan terjadinya hiperandrogenisme ovarian (Nestler JE., 1998, Dhindsa G, 2004, Tsilchorozidou, 2004),. Penelitian pada wanita PCOS obes juga

memperlihatkan bahwa faktor resistensi insulin merupakan faktor yang sangat penting terhadap terjadinya gangguan metabolisme ketika terjadi interaksi antara obesitas dengan sindroma yang terjadi (Rajala, 2003). Demikian pula halnya pada penelitian yang dilakukan pada wanita PCOS obes dan tidak obes, ternyata ditemukan juga kejadian resistensi insulin pada wanita PCOS yang tidak obes yaitu sekitar 20% dari populasi penelitian (Dale, 1992). Hal ini semakin memperkuat etiologi resistensi insulin dalam kejadian PCOS.

Hiperinsulinemia sebagai akibat dari resistensi insulin, dapat meningkatkan produksi hormon androgen di ovarium dan adrenal yaitu dengan cara meningkatkan respon terhadap stimulus pada kedua jaringan tersebut. Selain itu insulin dapat mereduksi sintesa hormon SHBG di hati, sehingga mengakibatkan peningkatan kadar hormon androgen bebas. Berdasarkan hal tersebut terlihat bahwa hiperinsulinemia berperan penting dalam patogenesis hiperandrogenisme dan PCOS, meskipun hal ini masih harus terus diteliti lebih lanjut apakah merupakan defek primer atau sekunder (Moggetti, 2002).

Faktor genetik juga diketahui berperan pada kejadian PCOS, dengan ditemukannya banyak polimorfisme dari gen yang terkait pada patogenesis PCOS, misalnya gen yang terkait pada sekresi dan kerja insulin, gonadotropin dan biosintesa androgen (Ehrmann, 2005). Kadar adiponektin rendah pada wanita PCOS yang telah terbukti sangat erat kaitannya dengan resistensi insulin kemungkinan dapat juga disebabkan

faktor genetik. Polimorfisme gen adiponektin yang terletak pada kromosom 3q27 yaitu T45G pada exon 2, telah banyak diketahui hubungannya dengan risiko obesitas, resistensi insulin, DM tipe 2 dan peningkatan kadar LDL kolesterol (Hara *et al.*, 2002; Menzaghi *et al.*, 2002, Stumvoll *et al.*, 2002; Ukkola *et al.*, 2003). Namun ada juga penelitian lain yang tidak mendapatkan hubungan antara polimorfisme pada lokus ini dengan kejadian obesitas dan DM tipe 2 (Schaffer *et al.*, 2000, Takahashi *et al.*, 2000, Zietz *et al.*, 2001). Mengingat telah diketahuinya hubungan antara adiponektin dengan obesitas dan resistensi insulin, sama halnya dengan hubungan antara polimorfisme gen T45G dengan faktor-faktor tersebut, maka perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan adiponektin beserta dengan polimorfisme gennya dengan faktor-faktor risiko tersebut pada kejadian PCOS.

Penelitian lain yang dilakukan untuk melihat etiologi PCOS menemukan bahwa peningkatan produksi androgen merupakan *stable steroidogenic phenotype* dari kultur sel-sel theka wanita PCOS yang dipropagasi dalam jangka waktu panjang. Hal ini menunjukkan hipotesis bahwa keadaan hiperandrogenemia pada PCOS merupakan hasil adanya keadaan abnormal intrinsik dari steroidogenesis di sel theka (Tsilchorozidou *et al.*, 2004). Teori yang menjelaskan bahwa PCOS merupakan hasil dari adanya abnormalitas primer biosintesis androgen juga dikemukakan oleh Ehrmann, dkk (1995) yang menyimpulkan bahwa disregulasi biosintesis dan metabolisme steroid terutama melibatkan

aktivitas enzim P450c17 yaitu suatu enzim yang bekerja terhadap fungsi dan aktivitas dari enzim 17-hidroksilase dan *17,20-lyase* pada jaringan steroidogenik di ovarian dan adrenal.

Banyak enzim yang berperan dalam mekanisme steroidogenesis, yaitu enzim P450scc, *17 α OH-ase*, 3 β HSD, *17,20 lyase*, 17 β HSD dan aromatase (Tsilchorozidou, 2004). Pada keadaan PCOS kebanyakan folikel yang ada adalah dalam bentuk antral dan preovulatori. Pada keadaan ini sel theka lebih dominan dari sel granulosa, dan diketahui enzim yang berperan pada sel theka adalah *17 α OH-ase* dan *17,20 lyase* yang disebut juga dengan CYP17 (Payne, 2004). Pada beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa alel CYP17 dapat menjadi penanda terhadap terjadinya gangguan steroidogenesis (Li *et al.*, 2002, Small *et al.*, 2005).

Mengacu pada hasil penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti (Pangaribuan, 2006) yang mendapatkan hubungan antara adiponektin dengan PCOS, dan berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh para ahli lainnya yang menemukan keterkaitan resistensi insulin dan steroidogenesis ovarian dalam etiologi PCOS, serta didukung dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Chabrolle, dkk (2007) yang menemukan adanya reseptor adiponektin di sel theka, granulosa, *corpus luteum* dan oosit dari ovarium tikus, maka peneliti ingin mengetahui keterkaitan adiponektin dengan patogenesis terjadinya PCOS, baik hubungannya dengan faktor endokrin, metabolik maupun genetik pada wanita reproduktif dengan PCOS.

B. Pertanyaan Penelitian

Berdasarkan latar belakang seperti yang disebutkan di atas, maka diajukan beberapa pertanyaan penelitian :

1. Apakah peran adiponektin pada terjadinya PCOS hanya melalui mekanisme resistensi insulin?
2. Apakah adiponektin dapat secara langsung menyebabkan terjadinya PCOS?
3. Apakah adiponektin berhubungan dengan steroidogenesis pada kejadian PCOS?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Diketuinya peranan adiponektin dalam patogenesis PCOS terkait faktor endokrin, metabolik dan genetik, sehingga dapat digunakan sebagai pedoman tatalaksana PCOS.

2. Tujuan khusus

- a. Diketuinya peran kadar adiponektin rendah terhadap kejadian PCOS.

- b. Diketuainya peran keberadaan polimorfisme gen adiponektin (T45G) terhadap kejadian PCOS.
- c. Diketuainya peran keberadaan polimorfisme gen CYP17 (T27C) sebagai penanda disregulasi steroidogenesis terhadap kejadian PCOS..
- d. Diketuainya peran keberadaan obesitas terhadap rendahnya kadar adiponektin.
- e. Diketuainya peran keberadaan resistensi insulin terhadap rendahnya kadar adiponektin.
- f. Diketuainya peran keberadaan polimorfisme gen adiponektin (T45G) terhadap rendahnya kadar adiponektin.
- g. Diketuainya peran rendahnya kadar adiponektin terhadap keberadaan polimorfisme gen CYP17 (T27C) sebagai penanda terjadinya disregulasi steroidogenesis.
- h. Diketuainya faktor risiko determinan PCOS terkait dengan hipoadiponektinemia dan interaksi faktor-faktor tersebut.

D. Manfaat Penelitian

1. Untuk Pengembangan Ilmu

Memberikan tambahan informasi tentang patogenesis *polycystic ovary syndrome* (PCOS), khususnya peranan adiponektin dalam

kejadian PCOS terkait dengan faktor genetik adiponektin serta mekanisme resistensi insulin dan steroidogenesis.

2. Untuk Pengembangan Medik

- Pemahaman tentang peranan adiponektin terkait faktor genetik adiponektin, mekanisme resistensi insulin dan steroidogenesis pada kejadian PCOS dapat memberikan informasi tambahan tentang faktor-faktor yang terlibat/berinteraksi pada perkembangan kejadian PCOS, terutama terkait dengan keadaan infertilitas.
- Pemahaman tentang peranan adiponektin terkait faktor genetik adiponektin, mekanisme resistensi insulin dan steroidogenesis pada kejadian PCOS memungkinkan kita untuk dapat melakukan intervensi alternatif pada individu yang berisiko tinggi sehingga dapat memperbaiki kondisi resistensi insulin yang terjadi, serta memperbaiki disregulasi steroidogenesis yang mengakibatkan penurunan adiponektin.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Pendahuluan

PCOS merupakan keadaan endokrinopati yang paling sering terjadi dan dapat menjadi salah satu penyebab infertilitas pada wanita usia reproduktif. Sindroma ini ditandai dengan hiperandrogenemia dan anovulasi kronik, tetapi etiologinya tidak diketahui dengan jelas. Keadaan lanjut utama yang timbul dari PCOS adalah hiperandrogenisme dan ditemukannya *polycystic ovary* (PCO) yang ditandai dengan (Franks, 1995):

1. Terjadi pembesaran ovarium yang dapat mencapai 2-3 kali lebih besar dari normal.
2. Penebalan tunika albuginea sampai 2 kali lipat.
3. Stroma korteks menebal sampai 1,3 kali dari normal, sedangkan stroma subkorteks menebal sampai 5 kali dari normalnya, yang diakibatkan adanya hiperplasia sel-sel theka interna dan penambahan jumlah folikel yang berkembang dan yang atresia.
4. Jumlah folikel primer menetap, tapi jumlah folikel yang berkembang dan atresia menjadi 2 kali lebih banyak. Setiap ovarium bisa memiliki 20-100 kista folikel.
5. Bisa ditemukan hiperplasia di hilus ovarium

PCOS dialami oleh 75% wanita dengan kasus infertilitas anovulasi, terjadi pada 30-40% wanita dengan amenore sekunder dan 85-90% dari kelompok tersebut mengalami oligomenore. Diperkirakan prevalensi kejadian PCOS adalah sekitar 5-10%, meskipun belum banyak penelitian yang dilakukan terhadap populasi spesifik (Dimanti-Kardarakis, 1997). Sebagai contoh, prevalensi ini diperoleh dari hasil penelitian yang dilakukan di Amerika (369 wanita diuji di Universitas Alabama, Birmingham) didapat 4,0% terdiagnosis PCOS dengan kriteria NIH tahun 1990, serta di kepulauan Lesbos, Yunani, menggunakan kriteria yang sama, 6,8% dari 192 wanita secara klinik menderita PCOS (Knochenhauer *et al.*, 1998).

Usia subyek yang diteliti juga mempengaruhi data prevalensi hasil penelitian. Haid yang tidak teratur dan hiperandrogenisme cenderung membaik pada wanita yang berumur akhir 30 tahunan dan awal 40 tahunan. PCO terlihat sekitar 20% pada wanita 35 tahun, sedangkan umur >36 tahun hanya 7,6% dengan gangguan haid atau hirsutisme. Pada penelitian yang lain, rentang usia 18-25 tahun, prevalensi PCO adalah 33%. Hal ini terlihat juga dari tampilan USG ovarium, berubah dengan meningkatnya usia terutama pada wanita yang mengalami kenaikan berat badan atau memiliki faktor risiko PCOS yang lain (Michelmore *et al.*, 1999). Hasil penelitian tersebut diringkas pada Tabel 1.

Mengingat pentingnya PCOS ini terhadap terjadinya infertilitas pada wanita reproduktif dan penyakit metabolik lainnya, maka pada tahun 1990

diselenggarakan konferensi yang disponsori oleh *National Institutes of Health* (NIH) di Bethesda tahun 1990, untuk membuat konsensus PCOS yang kemudian dikenal sebagai kriteria NIH. Pada pertemuan tersebut disimpulkan bahwa diagnosis PCOS dilakukan dengan mengeksklusi hal-hal yang berhubungan dengan hiperandrogenisme dan disfungsi ovulasi. Hiperandrogenisme didefinisikan dengan derajat sifat atau yang disebabkan oleh peningkatan produksi dan/atau sekresi androgen, biasanya dimanifestasikan dengan jerawat, hirsutisme atau alopecia frontal. Sementara hiperandrogenemia mengacu pada peningkatan kadar androgen darah.

Pada tahun 2003 diadakan pertemuan *Rotterdam consensus workshop group*, para ahli melakukan revisi kriteria NIH untuk diagnosis PCOS diperbolehkan terdapat 2 dari kriteria berikut:

- (i). oligo dan/atau anovulasi
- (ii). tanda-tanda klinik dan/atau biokimia dari hiperandrogenisme
- (iii). polycystic ovary

dengan mengeksklusi faktor-faktor etiologi lain (yaitu : *congenital adrenal hyperplasias, androgen-secreting tumours, Cushing's syndrome*) (*Revised consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome, 2003*).

Tabel 1. Prevalensi PCOS (Taponen S., 2004)

Peneliti	Knochenhauer <i>et al.</i>, 1998	Diamanti- Kandarakis <i>et</i> <i>al.</i>, 1999	Michelmores <i>et</i> <i>al.</i>, 1999	Asuncion <i>et</i> <i>al.</i>, 2000
Kriteria PCOS	NIH 1990	NIH 1990	PCO dengan USG dan gejala yang menyertai	NIH 1990
Populasi	369 yang diuji saat tes fisik di Universitas Alabama, Birmingham, USA	Wanita yang ikut pemeriksaan gratis di Lesbos, Yunani	224 naracoba, Oxford	154 donor darah, Spanyol
Prevalensi PCOS(%)	4,0	6,8	26	6,5
Rata-rata BMI wanita PCOS	30,3	28,6	23,7 (median)	25,1
Rata-rata usia wanita PCOS (tahun)	22,7	24,6	rentang 18-25	24,9

Definisi PCOS berkembang dan menjadi sulit dilakukan karena keterkaitan faktor lingkungan dan genetik yang mempengaruhi patofisiologi dan manifestasi PCOS, juga karena beberapa aspek dari sindroma ini tidak cepat ditemukan. Saat ini PCOS diketahui berhubungan dengan gangguan metabolik yang dapat terjadi bersamaan atau dikemudian hari sebagai dampak PCOS. Berdasarkan hasil penelitian diketahui banyak wanita

PCOS menunjukkan tanda-tanda klinik diabetes melitus tipe 2 (T2DM), serta data klinik baru-baru ini menunjukkan dampak positif dari penggunaan obat-obatan *insulin-sensitizing*, seperti metformin, untuk memperbaiki keadaan metabolik, ovarian, dan status androgenik pada wanita PCOS. Karena hiperandrogenisme masih sebagai keadaan utama dari PCOS, lebih dari 70-80% wanita PCOS menunjukkan manifestasi klinik hiperandrogenisme, sehingga keadaan ini menjadi hal yang penting untuk dapat mengerti mekanisme resistensi insulin atau kerja insulin dapat menghasilkan hiperandrogenemia pada wanita PCOS.

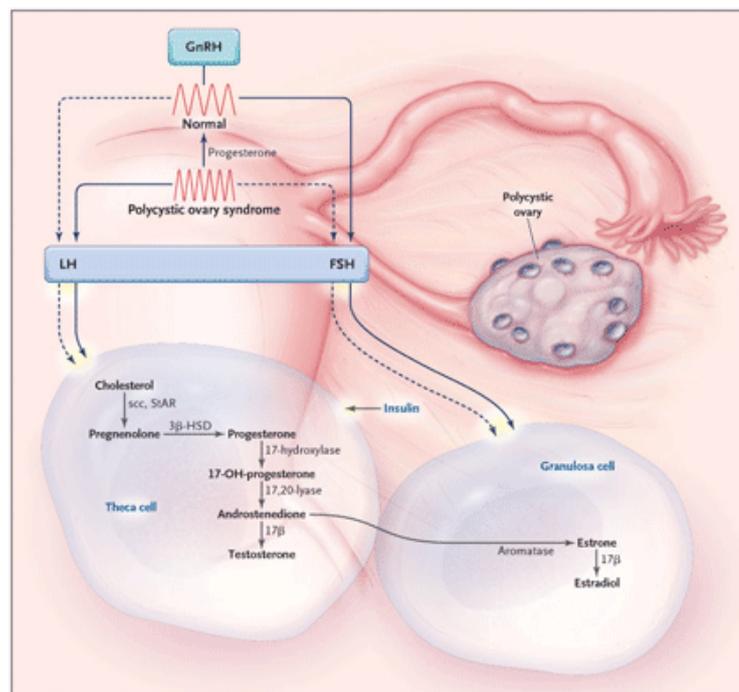
B. Patofisiologi PCOS

Patofisiologi PCOS berhubungan dengan adanya kelainan atau gangguan pada fungsi endokrin (*hipotalamus-pituitary-gonad feedback mechanism*), metabolisme tubuh (obesitas), dan variasi genetik (polimorfisme dari gen).

1. Gangguan pada fungsi endokrin

Naiknya biosintesis androgen pada penderita PCOS dihasilkan dari abnormalitas poros hipotalamus-pituitari-ovarium (Gambar 1). Naiknya frekuensi pulsasi hormon LH pada penderita PCOS disebabkan oleh naiknya pulsasi GnRH. Abnormalitas generator pulsasi GnRH, menghasilkan produksi LH melebihi FSH pada pasien PCOS. Dari

mekanisme ini, peningkatan relatif pelepasan hormon LH dari pituitari menyebabkan produksi androgen yang berlebih dari sel-sel theka ovarium. Kenaikan jumlah precursor androgen dalam sel-sel theka menyebabkan naiknya produksi androstendion yang kemudian dikonversi menjadi tetestosteron oleh 17β -hidroksi steroid dehidrogenase (17β -HSD) atau diaromatisasi oleh aromatase menjadi estron. Di dalam sel-sel granulosa, estron diubah menjadi estradiol oleh 17β -HSD.



Gambar 1. Pengaturan poros hipotalamus-pituitari-ovarium (Ehrmann, 2005)

Sejumlah autokrin, parakrin dan faktor-faktor endokrin lain ikut mempengaruhi efek LH dan insulin pada produksi androgen oleh sel-sel theka. Insulin bekerja sinergis dengan LH untuk meningkatkan produksi androgen. Insulin juga menghambat sintesis hepatic SHBG, protein sirkulasi yang mengikat testosteron yang akan mengurangi kadar testosteron bebas dalam darah. Testosteron menghambat sedangkan estrogen meningkatkan sintesis SHBG hepatic.

2. Variasi genetik

Variasi prevalensi populasi pada PCOS tergantung pada etnik, ras dan faktor lingkungan yang menghasilkan fenotip PCOS. Banyak penelitian yang mengusulkan bahwa PCOS dihubungkan dengan genetik dan berbagai pendekatan telah dilakukan untuk mengetahui gen spesifik PCOS. Mutasi gen tunggal dapat memunculkan fenotip PCOS, selanjutnya berkembang pendapat mengenai patogenesis PCOS yang disebabkan oleh terjadinya multigenik. Kandidat gen yang berperan pada poros hipotalamus-pituitari-ovarium, bertanggungjawab terhadap resistensi insulin dan komplikasinya. Tabel 2 merupakan ringkasan yang menggambarkan gen-gen yang terlibat dalam patogenesis PCOS (Ehrmann, 2005). Pada tabel tersebut terlihat ada 3 pengelompokan gen-gen yang terlibat dalam patogenesis PCOS, yaitu yang terlibat dalam sekresi dan kerja insulin; sekresi dan kerja gonadotropin; biosintesis, sekresi, transpor dan metabolisme androgen.

Tabel 2. Gen dengan bukti keterkaitan, hubungan, atau keduanya, dengan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) (Ehrmann., 2005)

Jalur dan Protein (Gen)	Keterangan
Sekresi dan kerja insulin	
<i>Insulin receptor (INSR) region</i>	D19S884, suatu penanda anonim 1 cM yang sentromer terhadap INSR; bukti adanya keterkaitan dan hubungan dengan PCOS
<i>Insulin variable-number tandem repeats (VNTR)</i>	Daerah yang terlibat dengan transkripsi gen insulin; bukti keterkaitan dan hubungan dengan alel <i>class III</i>
<i>Insulin receptor substrate 1 (IRS-1)</i>	Molekul <i>post-receptor</i> pada jalur signaling insulin; berhubungan dengan PCOS
<i>Insulin receptor substrate 2 (IRS-2)</i>	Molekul <i>post-receptor</i> pada jalur signaling insulin; berhubungan dengan PCOS
Calpain 10 (CAPN10)	<i>Cysteine protease</i> dengan efek pada kerja dan sekresi insulin; keterkaitan dan berhubungan dengan diabetes tipe 2
<i>Peroxisome-proliferator-activated receptor γ (PPARγ)</i>	Polimorfisme Pro12Ala pada gen PPAR γ yang berperan dalam resistensi insulin pada PCOS
<i>Protein phosphatase 1 regulatory subunit (PPP1R3)</i>	Varian dari subunit pengaturan bentuk glikogen yang berhubungan dengan protein <i>phosphatase-1</i> yang dihasilkan otot rangka; berhubungan dengan resistensi insulin
Sekresi dan kerja gonadotropin	
Follistatin (FST)	Bekerja untuk menghambat pematangan folikular ovarian dan produksi androgen; meningkatkan hormon FSH dan sekresi insulin

Tabel 2 (lanjutan). Gen dengan bukti keterkaitan, hubungan, atau keduanya, dengan *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS)

Jalur dan Protein (Gen)	Keterangan
Androgen : biosintesis, sekresi, transpor, dan metabolisme	
<i>Androgen receptor</i> (AR)	Jumlah pengulangan CAG yg berhubungan dengan kadar androgen pada PCOS
<i>Sex hormone-binding globulin</i> (SHBG)	Keterulangan polimorfisme pentanukleotida (TAAAA) berhubungan dengan PCOS
<i>Cytochrome P-450c17</i> (CYP17)	Kemungkinan berhubungan dengan PCOS
<i>Cytochrome P-45011α</i> (CYP11 α)	Analisis awal menunjukkan hubungan dengan hiperandrogenemia dan PCOS; saat ini hubungan yg kuat tersebut dipertanyakan
<i>11β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i> (11 β -HSD) dan <i>hexose-6-phosphate dehydrogenase</i> (H6PD)	Mutasi pada 11 β -HSD dan H6PD pada model triallelik digenik yang diturunkan diperoleh ekspresi 11 β -HSD yang rendah dan hilangnya aktivitas <i>11β-HSD 1 oxo-reductase</i>

Variasi genetik yang terlibat dalam sekresi dan kerja insulin dapat mengakibatkan terjadinya resistensi insulin dan hiperinsulinemia sehingga terjadi peningkatan produksi androgen dan reduksi SHBG. Demikian juga halnya dengan variasi genetik yang terlibat dalam biosintesis dan metabolisme androgen, mengakibatkan peningkatan produksi androgen. Variasi genetik yang terjadi pada gen-gen yang terkait dengan kerja gonadotropin akan mengakibatkan gangguan pada

poros hipotalamus-pituitari-ovarium misalnya gangguan proses folikular ovarian dan produksi androgen akibat variasi genetik follistatin (FST).

3. Gangguan metabolisme tubuh

Konsekuensi PCOS meluas sampai keluar dari sistem reproduksi, sehingga risiko terjadinya penyakit akibat gangguan metabolik dan kardiovaskuler semakin meningkat. Hal ini tidak mengherankan, karena PCOS memiliki hubungan yang erat dengan resistensi insulin sebagai gambaran patogenesisnya (Ehrmann., 2005). Obesitas ditemukan pada setengah dari populasi PCOS. Pada individu dengan obesitas terjadi peningkatan adiposa. Insidensi risiko obesitas, DM dan penyakit lain yang berhubungan mendapatkan perhatian terhadap biologi jaringan adiposa. Jaringan adiposa putih (*White adipose tissue* = WAT), tipe dominan jaringan adiposa, memainkan peranan yang vital dalam kehidupan manusia yang dulu hanya dikenal sebagai penyimpan lemak. WAT terdiri dari adiposit, diliputi vaskularisasi, termasuk makrofag dan sel-sel tipe lain dalam kompartemen stromavaskuler. Pembuluh darah WAT dan makrofag meningkat pada obesitas dan melibatkan kontrol nutrisi dan kehidupan adipositas, mirip dengan respon inflamasi. Pada keadaan jenuh, insulin, glukosa dan nutrisi merangsang sintesa lipid di hati dan disimpan di adiposit. Saat puasa terjadi pemecahan glikogen, lipid dan protein melalui aktivasi simpatetik dan hormonal, terutama glukagon, adrenalin dan glukokortikoid. Proses ini menjamin persediaan

glukosa yang konstan untuk otak dan organ vital. Asam lemak dilepaskan dari tempat penyimpanannya sebagai bahan bakar otot, hati dan organ perifer, serta keton digunakan untuk. Hal ini mengubah konsep jaringan adiposa sebagai penyimpan lemak dalam bentuk trigliserida, menjadi jaringan yang berpartisipasi dalam metabolisme dan memperantarai komplikasi obesitas.

Obesitas dihubungkan dengan perubahan histologi dan biokimia dalam sifat-sifat inflamasi. WAT (*white adipokine tissues*) dari individu obesitas mengandung sejumlah makrofag teraktifasi berupa sel busa raksasa dan menghasilkan sitokin seperti TNF- α , dan IL-6. CRP meningkat pada penderita obesitas dibandingkan dengan individu normal. Ekspresi ICAM-1 dan PECAM-1 meningkat pada sel-sel endotel WAT serta merangsang adhesi dan migrasi monosit (Fang and Sweeney, 2006).

Adiposit secara aktif berpartisipasi dalam homeostasis energi dan pengaturan sensitivitas insulin dan neuroendokrin, kardiovaskuler dan sistem imun dengan adanya sekresi dan faktor lain, yang bertanggung jawab terhadap neural, hormonal dan sinyal nutrisi. Diketahui bahwa ada sekitar 50% wanita PCOS mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Peningkatan obesitas pada PCOS dapat dihubungkan dengan peningkatan risiko hirsutisme dan gangguan siklus haid, peningkatan

kadar testosteron, dan naiknya angka infertilitas (Jackson *and* Ahima., 2006).

Bukti baru mengenai jaringan adiposa menyatakan bahwa fungsi endokrin adiposa dan penyimpanan lemak ektopik dapat menjelaskan hubungan antara adiposa dan resistensi insulin. Jaringan adiposa adalah organ sekretor aktif, melepaskan FFA, TNF- α sebagai mediator inflamasi, IL-6 dan adiponektin. Peningkatan FFA menurunkan respon normal terhadap insulin di jaringan otot rangka dan hati, gangguan asupan glukosa dan penekanan sekresi glukosa di hati. Mediator inflamasi TNF- α dan IL-6 memiliki efek samping pada metabolisme energi dan sensitifitas insulin di hati dan otot. Adiponektin, berbeda dengan mediator inflamasi, meningkatkan aksi insulin dan memperbaiki sensitifitas insulin. Kadar adiponektin menurun pada penderita obes. Lemak ektopik, penyimpanan trigliserida pada organ targetnya sendiri adalah sumber penting dari molekul asil Co-A intraseluler. Meningkatnya turunan asil Co-A menimbulkan peningkatan aktifitas dari sinyal seluler molekul yang mempengaruhi transduksi sinyal insulin (Trayhurn *and* Wood, 2004).

Kadar asam lemak bebas (ALB) umumnya lebih tinggi pada orang obes dibandingkan dengan tidak obes. Hal ini disebabkan karena peningkatan jumlah sel lemak, penghilangan (*clearance*) ALB yang menurun dan keadaan resistensi insulin akan meningkatkan proses lipolisis. Telah banyak studi yang membuktikan bahwa aksi insulin

dibeberapa jaringan seperti otot skelet, hati dan sel endotel dihambat oleh ALB. Peningkatan ALB dalam jangka waktu yang lama merupakan salah satu penyebab terjadinya resistensi insulin. Hal ini dibuktikan bahwa dengan penurunan kadar ALB dapat meningkatkan sensitivitas insulin pada subjek obes diabetes (Evans, 2004).

Obesitas abdomen dihubungkan dengan naiknya kadar estron. Pada wanita obes, kadar SHBG turun yang menimbulkan naiknya kadar estradiol bebas yang dikirimkan ke jaringan sasaran disertai dengan turunnya metabolit estrogen inaktif. Kondisi hiperestrogenik dan regulasi umpan balik positif gonadotropin, meningkatkan sekresi LH yang selanjutnya peningkatan sekresi androgen ovarium (Taponen, 2004).

C. Folikulogenesis

Pemeriksaan folikel dengan menggunakan metode ultrasonografi pada wanita dengan *polycystic ovary*, ditemukan peningkatan jumlah folikel kecil antral dibandingkan dengan wanita yang ovariumnya normal. Folikel-folikel ini tidak mengalami atresia, tetapi tidak mengalami perkembangan pada keadaan prematur, sehingga terjadi kegagalan untuk menjadi folikel yang *mature* dan mengalami ovulasi. Umumnya ukuran folikel wanita dengan PCOS antara 2-5 mm (folikel antral) dan jumlahnya 2-3 kali lebih banyak dibandingkan wanita normal. Berdasarkan hasil penelitian yang

dilakukan terlihat hubungan yang sangat erat antara folikel ukuran 2-5 mm tersebut dengan kadar androgen serum, hal ini menunjukkan peningkatan efek dari androgen intraovarian terhadap pertumbuhan folikel. Selain itu juga dibuktikan bahwa folikel yang ukurannya antara 6-9 mm (*selected follicle*) tidak bertambah jumlahnya, dan jumlah mereka tidak berhubungan dengan indeks massa tubuh (IMT) dan kadar insulin puasa serum. Perbedaan diantara kedua kelompok ukuran folikel ini menunjukkan tidak berkembangnya folikel pada wanita PCOS, yang mengasumsikan bahwa perkembangan folikel kecil antral menjadi folikel terpilih dan kemudian menjadi folikel dominan tidak dapat berlangsung. Keadaan inilah yang menjadi salah satu penyebab terjadinya anovulasi pada wanita dengan PCOS (Jonard *et.al.*, 2003).

Folikulogenesis dimulai dengan *recruitment* folikel primordial menjadi *follicles pool* yang bertumbuh (*initiation of follicular growth*), dan diakhiri dengan ovulasi atau kematian folikel akibat atresia. Folikulogenesis dapat dibagi menjadi 2 fase. Fase pertama, keadaan preantral atau fase *gonadotropin-independent*, ditandai dengan pertumbuhan dan diferensiasi oosit. Fase kedua, keadaan antral (Graafian) atau fase *gonadotropin-dependent*, ditandai dengan peningkatan besar dari ukuran folikel itu sendiri. Fase preantral dikontrol oleh produksi *growth factors* lokal melalui mekanisme autokrin/parakrin. Fase kedua diatur oleh FSH dan LH sebaik seperti *growth factors*, yang dapat menstimulasi proliferasi sel dan memodulasi kerja gonadotropin.

Seiring dengan penambahan umur pada wanita, persediaan sel telur di ovarium secara gradual akan menurun sepanjang waktu dan akan habis sampai masa menopause. Tetapi umur sendiri tidak dapat digunakan untuk melihat sepenuhnya status fertilitas wanita, tergantung pada status *ovarian reserve* dan sensitifitas yang terjadi terhadap mekanisme poros hipotalamus-pituitari-ovarium. Untuk dapat memahami keberadaan sel-sel telur di ovarium wanita, maka kita perlu mengetahui regulasi siklus menstruasi wanita yang merupakan keadaan alamiah yang terjadi pada setiap wanita reproduktif normal. Siklus menstruasi pada wanita adalah suatu perubahan fisiologis dalam tubuh wanita yang terjadi secara berkala dan dipengaruhi oleh hormon reproduksi. Periode ini penting dalam reproduksi. Pada manusia, hal ini biasanya terjadi setiap bulan antara usia pubertas dan menopause. Pada wanita siklus menstruasi rata-rata terjadi sekitar 28 hari, walaupun hal ini berlaku umum tidak semua wanita memiliki siklus menstruasi yang sama, terkadang siklus terjadi setiap 21 hari hingga 30 hari. Siklus menstruasi terdiri dari 3 fase, yaitu fase folikular, ovulasi dan fase luteal. Fase folikular adalah keadaan untuk menyiapkan sejumlah folikel yang baik dan siap untuk ovulasi. Pada ovarium manusia hasil akhir dari perkembangan folikel ini adalah terbentuknya satu folikel yang matang. Proses ini, terjadi diantara hari ke 10-14, yang merupakan hasil interaksi antara hormon dan peptida autokrin-parakrin pada folikel, hingga akhirnya folikel mengalami ovulasi melalui perkembangan mulai dari folikel primordial menjadi preantral, antral, dan folikel preovulasi (Speroff, 2005).

1. Folikel primordial

Sel-sel germinal primordial berasal dari endoderma kantong kuning telur. Multiplikasi mitosis sel germinal dimulai pada minggu ke 6-8 kehamilan, dan minggu ke 16-20, dengan jumlah maksimum oosit yang terbentuk adalah sekitar 6-7 juta dari kedua ovarium. Pembentukan folikel primordial dimulai pada midgestasi dan berakhir setelah lahir. Folikel primordial tidak bertumbuh dan mengandung oosit, yang ditangkap dalam tingkat diploten dari profase miosis, membentuk satu lapisan sel-sel granulosa (Speroff, 2005).

Folikel primordial mulai bertumbuh dan mengalami atresia secara alamiah fisiologis normal. Proses pertumbuhan dan atresia tidak dihambat oleh kehamilan, ovulasi, atau keadaan anovulasi. Proses dinamis ini berlangsung pada semua umur, termasuk masa kanak-kanak dan menopause. Pada kehamilan minggu ke 16 sampai 20, oosit akan berkurang jumlahnya dari jumlah maksimum yang tersedia. Kecepatan penurunannya adalah proporsional terhadap jumlah total yang ada; sehingga penurunan yang paling cepat muncul setelah lahir, menghasilkan penurunan dari 6-7 juta menjadi 1-2 juta saat lahir dan menjadi 300,000 sampai 500,000 saat pubertas. Dari reservoir yang besar ini, sekitar 400 sampai 500 folikel akan mengalami ovulasi selama masa tahun reproduktif wanita. Mekanisme dalam menentukan folikel mana dan berapa jumlahnya yang akan mulai bertumbuh tidak diketahui. Jumlah folikel dalam setiap pertumbuhan tergantung pada besarnya cadangan residual dari folikel

primordial yang inaktif. Penurunan jumlah cadangan mengakibatkan folikel-folikel yang ada teredistribusi ketersediaannya dari waktu ke waktu, meski kemudian terjadi kehilangan oosit selama masa reproduktif hingga terjadinya masa menopause.

Pada beberapa hari pertama siklus, folikel yang akan mengalami ovulasi diambil dari kumpulan folikel yang ada. Perkembangan awal dari folikel terjadi setelah beberapa hari siklus menstruasi, tetapi folikel ovulasi adalah satu dari folikel yang sebelumnya diambil pada waktu transisi fase luteal-folikular. Peningkatan FSH diperlukan untuk menghindari terjadinya atresia folikel, yang terkadang juga dapat memberikan kesempatan folikel dominan untuk muncul dan masuk ke jalur ovulasi. Peningkatan FSH adalah penting dan diperlukan untuk menghindari terjadinya proses apoptosis, suatu program fisiologis kematian sel untuk mengeliminasi sel yang berlebihan, bagi folikel-folikel yang ada.

“Recruitment” digunakan untuk menjelaskan proses pertumbuhan folikel antral secara terus menerus pada saat memberikan respon FSH. Pertumbuhan folikel pada awalnya berlangsung secara terus menerus dan tidak bergantung terhadap pengaruh gonadotropin. Hampir semua folikel ini dapat mengalami apoptosis dan hanya folikel yang dapat merespon terhadap peningkatan stimulasi FSH selama masa transisi luteal-folikular yang mempunyai kesempatan untuk dapat berkompetisi menjadi folikel dominan. Folikel yang memberikan respon pada FSH sejak awal siklus

akan menyelamatkan dirinya dari apoptosis, folikel tersebut disebut sebagai folikel dominan (Speroff, 2005).

Tanda-tanda yang pertama sekali terlihat saat perkembangan folikel adalah penambahan ukuran oosit, dan sel-sel granulosa menjadi lebih berbentuk kubiodal daripada bentuk squamous. Pada waktu yang sama, *gap junction* yang semula berukuran kecil berkembang di antara sel-sel granulosa dan oosit. *Gap junction* adalah saluran-saluran yang ketika terbuka mengakibatkan terjadinya pertukaran antara nutrient, ion, dan molekul-molekul regulator. Hal ini mengakibatkan *gap junctions* dapat berfungsi sebagai jalur untuk nutrisi, metabolit, dan signal *interchange* antara sel granulosa dan oosit.

Penghambatan proses akhir pematangan oosit (selama *LH surge*) dipengaruhi oleh faktor-faktor yang berasal dari sel granulosa. Selain itu proses pertumbuhan folikel dipengaruhi oleh faktor-faktor regulator yang sumbernya di oosit. Komunikasi diantara sel-sel granulosa, dan oosit dengan sel granulosa tergantung pada *exchange* dari molekul-molekul kecil yang melewati *gap junctions*. *Gap junction* terdiri dari saluran-saluran yang dibentuk oleh protein yang dikenal sebagai *connexins*. *Connexin gap junction* adalah penting untuk pertumbuhan dan multiplikasi dari sel-sel granulosa, dan untuk nutrisi dan regulasi dari pertumbuhan oosit. Diketahui bahwa FSH mengatur pembukaan saluran pada *gap junction*, dan alur untuk penutupnya diatur oleh LH. Setelah ovulasi, *gap junction* kembali menjadi penting bagi pembentukan *corpus luteum*, dimana fungsinya diatur

oleh senyawa yang dihasilkan sendiri yaitu *oxytocin*. Selanjutnya sel-sel granulosa *cuboidal* mengalami multiplikasi, dan diikuti perubahan folikel primordial menjadi *corpus luteum*, lapisan granulosa dipisahkan dari sel-sel stromal oleh *basement membrane* yang disebut dengan basal lamina. Sekeliling sel-sel stromal berdiferensiasi menjadi lapisan *concentric* yang membentuk *theca interna* (yang paling dekat dengan basal lamina) dan *theca externa* (bagian paling luar). Lapisan theca terbentuk ketika proliferasi granulosa menghasilkan 3-6 lapisan dari sel-sel granulosa. Pertumbuhan yang sangat banyak ini dibatasi dan selalu diikuti oleh atresia. Penurunan steroidogenesis pada fase luteal dan sekresi inhibin-A mengakibatkan peningkatan FSH yang dimulai beberapa hari sebelum menstruasi (Speroff, 2005).

2. Folikel preantral

Ketika pertumbuhan diakselerasi, folikel berkembang menjadi stadium preantral sebagai oosit yang membesar dan dikelilingi oleh membran zona *pellucida*. Sel-sel granulosa mengalami proliferasi multilayer sebagai lapisan theca untuk mengatur sekeliling stroma. Pertumbuhan ini bergantung pada gonadotropin dan dihubungkan dengan peningkatan produksi. Sel-sel granulosa dari folikel preantral mempunyai kemampuan untuk mensintesa semua jenis steroid, namun demikian lebih signifikan terhadap estrogen daripada androgen atau progestin. Proses aromatisasi diinduksi dan diaktivasi oleh kerja FSH. Ikatan FSH dengan

reseptornya disertai dengan aktivasi *adenylate cyclase-mediated signal* yang diikuti dengan ekspresi *multiple* mRNA, mengkode protein yang bertanggungjawab terhadap proliferasi serta diferensiasi dan fungsi sel. Keadaan ini mengakibatkan FSH dapat menginisiasi berlangsungnya steroidogenesis di dalam sel granulosa dan menstimulasi pertumbuhan serta proliferasi sel granulosa (Speroff, 2005).

FSH bekerja terhadap protein G, suatu sistem *adenylate cyclase*, yang berfungsi untuk *down-regulation* dan memodulasi beberapa faktor, termasuk *calcium-calmodulin intermediary*. Meskipun steroidogenesis di dalam folikel ovarium terutama diatur oleh gonadotropin, namun jalur *multiple signaling* terlibat dan memberikan respon terhadap beberapa faktor disamping gonadotropin. Sebagai informasi tambahan tentang sistem *adenylate cyclase enzyme*, yang termasuk didalam alur ini adalah *ion gate channels*, *tyrosine kinase receptors*, dan *phospholipase system* dari *second messengers*. Jalur-jalur ini diatur oleh banyak faktor, termasuk *growth factors*, *nitric oxide*, *prostaglandins*, dan peptida seperti *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), angiotensin II, *tissue necrosis factor- α* , dan *peptide vasoactive intestinal*. Ikatan *luteinizing hormone* (LH) dengan reseptornya di dalam ovarium juga diikuti terjadinya aktivasi jalur *adenylate cyclase-cyclic AMP* via mekanisme protein G (Speroff, 2005).

Kombinasi sinergis antara FSH dengan estrogen meningkatkan kerja mitogenik sel-sel granulosa untuk berproliferasi. FSH dan estrogen meningkatkan akumulasi reseptor FSH, ditunjukkan dengan peningkatan

jumlah sel granulosa, selanjutnya sel granulosa berdiferensiasi menjadi beberapa populasi sel (Speroff, 2005).

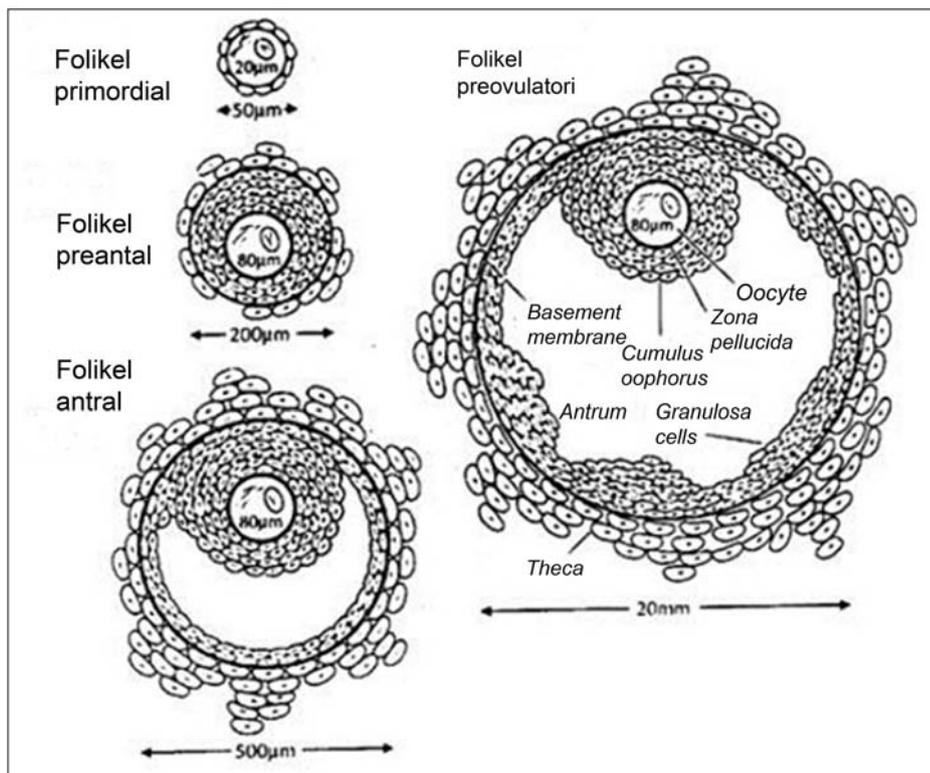
Peran androgen pada perkembangan awal folikular adalah kompleks. Reseptor spesifik androgen terdapat di dalam sel granulosa. Androgen tidak hanya tersedia sebagai substrat untuk aromatisasi yang diinduksi oleh FSH, tetapi juga dalam kadar rendah dapat meningkatkan aktivitas aromatase. Ketika terekspos dengan lingkungan yang kaya androgen, sel-sel granulosa preantral mengkonversi androgen lebih kuat menjadi 5α -androgen tereduksi daripada estrogen. Androgen ini tidak dapat dikonversi menjadi estrogen dan dalam kenyataannya menghambat aktivitas aromatase. Mereka juga menghambat induksi FSH dari pembentukan reseptor LH, suatu langkah penting lain dalam perkembangan folikular (Speroff, 2005).

3. Folikel antral

Folikel antral adalah folikel-folikel kecil (diameter sekitar 2-8 mm) yang dapat dilihat, diperiksa dan diukur dengan menggunakan ultrasonografi. Folikel-folikel antral juga dikatakan sebagai folikel istirahat (*resting follicles*). Jumlah folikel antral yang terlihat dengan ultrasonografi mengindikasikan jumlah relatif folikel yang tersedia di ovarium. Setiap folikel primordial mengandung sel telur yang *immature* yang dapat berkembang secara potensial di kemudian hari. Ketika hanya terlihat beberapa folikel antral, artinya hanya ada sedikit telur tersedia jika

dibandingkan dengan ketika ditemukan lebih banyak folikel antral. Pada wanita yang sudah berumur, terdapat folikel primordial dan folikel antral yang jumlahnya sedikit.

Jumlah folikel antral adalah prediktor yang baik untuk melihat jumlah folikel *mature* yang dapat distimulasi saat program *assisted reproductive technologies* (ART). Pemeriksaan jumlah ketersediaan folikel antral (*ovarian reserve*) dilakukan untuk menentukan prognosis metode fertilisasi *in vitro fertilization* dalam hal *follicle recruitment* dan hambatan-hambatan terjadinya .



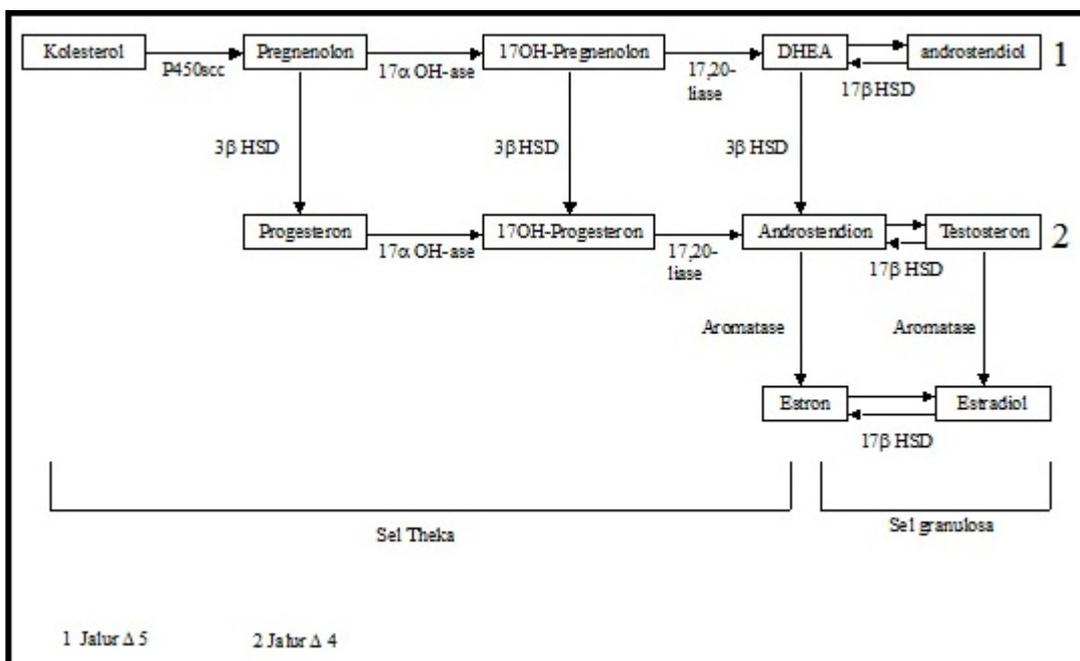
Gambar 2. Bentuk dan ukuran folikel primordial, folikel preantral, folikel antral, dan folikel preovulasi (Speroff, 2005)

D. Steroidogenesis

Androgen dan prekursor androgen disekresi oleh kelenjar ovarium dan adrenal sebagai respon terhadap hormon-hormon tropik yang terkait dengan kelenjar-kelenjar tersebut, yaitu LH dan ACTH (*adrenocorticotropic hormone*). Hal penting dalam biosintesis hormon steroid adalah konversi kolesterol menjadi pregnenolon dengan bantuan enzim *cholesterol side chain cleavage* (P450scc). P450c17 yang menunjukkan aktivitas enzim *17 α -hydroxylase* dan *17,20-lyase*, adalah proses yang membatasi kecepatan pembentukan hormon steroid pada adrenal dan gonad. Aktivitas dari kedua enzim tersebut di-*encode* oleh gen CYP17. Ekspresi dari gen ini sepenuhnya tergantung pada konsentrasi hormon tropik, dan LH di ovarium. Dua enzim yang bukan termasuk dalam famili gen P450 yang juga penting dalam sintesis steroid adrenal dan gonad adalah *3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II* (3 β -HSD II), yang secara eksklusif diekspresikan di kelenjar adrenal dan gonad, dan merupakan protein pengatur steroid akut, yaitu suatu transporter kolesterol dari luar ke dalam membran mitokondria (Koivunen, 2001).

Secara kimia, biosintesis yang terjadi dapat digolongkan menjadi jalur $\Delta 5$ dan $\Delta 4$, yang menggunakan kolesterol sebagai prekursor. Setelah mengalami reaksi pemutusan rantai oleh enzim P450scc, kolesterol diubah menjadi pregnenolon. Dalam jalur $\Delta 5$, setelah mengalami reaksi enzimatik oleh enzim hidroksilase dan liase menghasilkan

androstendiol yang memiliki potensi androgenik yang lemah. Di dalam jalur $\Delta 4$, pregnenolon diubah menjadi progesteron oleh enzim 3β -hidroksisteroid dehidrogenase, kemudian dengan bantuan enzim hidroksilase dan liase diubah menjadi testosteron.



Gambar 3. Biosintesis steroid (Tsilchorozidou, 2004)

Testosteron merupakan hasil reaksi yang berada dalam keseimbangan dengan androstendion. Kedua hormon tersebut memiliki potensi androgenik, tapi testosteron merupakan yang terkuat. Androstendion dan testosteron merupakan prekursor untuk sintesis estrogen yang menghasilkan estron dan estradiol (Gilling-Smith *et al.*, 1997).

Tabel 3. Enzim-enzim P450 yang terlibat aktif dalam biosintesis hormon (Payne, 2004)

Gen ^a		Lokasi kromosom		Nama protein (massa molekul)	Sinonim	Ekspresi pada jaringan spesifik (lokasi subselular) ^b
Manusia	Tikus	Manusia	Tikus			
CYP11A1	<i>Cyp11a1</i>	15q23-q24	9(31 cM)	CYP11A (56 kDa)	P450 _{sc} , <i>cholesterol side-chain cleavage, cholesterol desmolase, cytochrome P450 cholesterol side-chain cleavage, cholesterol 20-22 desmolase</i>	Korteks adrenal, ovarium, testis, plasenta, tikus, trofoblas besar (mitokondria)
CYP11B1	<i>Cyp11b1</i>	8q21	15(44.9 cM)	CYP11B1 (50 kDa)	P450-11 β , 11 β - <i>hydroxylase</i> , P450 _{c11} <i>steroid 11β-monooxygenase</i>	Korteks adrenal (<i>zona fasciculata/reticularis</i>)
CYP11B2	<i>Cyp11b2</i>	8q21-q22	15(44.9 cM)	CYP11B2 (48.5 kDa)	<i>Aldosterone synthase, P450ald steroid 18-hydroxylase, corticosterone methyloxidase, P450_{c18}, aldosterone synthesizing enzyme</i>	Korteks adrenal (<i>zona glomerulosa</i>) (mitokondria)
CYP17	<i>Cyp17</i>	10q24.3	19(46 cM)	CYP17 (57 kDa)	P450 _{c17} , 17 α - <i>hydroxylase / 17,20 lyase, P450 17 α-hydroxylase/c17-20 lyase</i>	Sel Leydig, korteks adrenal manusia, ovarium (sel theka) (mikrosomal)
CYP19	<i>Cyp19</i>	15q21.1	9(31 cM)	CYP19 (58 kDa)	<i>Aromatase, P450_{arom}, cytochrome P450_{arom}, estrogen syntase</i>	Ovarium (sel granulosa) Sel Leydig, plasenta manusia, jaringan adiposa, tulang (mikrosomal)
CYP21B	<i>Cyp21a</i>	6p21.3	17(18.77 cM)	CYP21 (56 kDa)	21- <i>hydroxylase, P450_{c21}, cytochrome P450_{c21}, P450_{c21B}</i>	Korteks adrenal (mikrosomal)

^a Persentase rantai asam amino yang tersusun diantara enzim P450: $\geq 55\%$ merupakan subfamili, ditunjukkan dengan huruf (A, B). $\geq 40\%$ merupakan famili, ditunjukkan dengan huruf (angka) Arabik.

^b Lokasi terbanyak

Enzim-enzim yang terlibat dalam proses steroidogenesis pada dasarnya dapat digolongkan ke dalam 2 kelompok besar protein yaitu: *cytochrome P450* (Tabel 3) dan *hydroxysteroid dehydrogenase* (Tabel 4). CYP17 adalah protein yang mengkode sitokrom P450_{c17 α} yang memediasi aktivitas enzim 17 α -*hydroxylase* dan 17,20-*lyase*, dan penting untuk produksi glukokortikoid dan steroid seks. Pada wanita, CYP17

diekspresikan di korteks adrenal dan sel theka (ovarium) (Payne, 2004). Hilangnya aktivitas dari enzim *17,20-lyase* mengakibatkan gangguan produksi steroid seks gonadal dan peningkatan kadar progesteron basal (Martin, 2003).

Tabel 4. Enzim-enzim *hydroxysteroid dehydrogenase* yang terlibat aktif dalam biosintesis hormon (Payne, 2004)

Gen		Lokasi kromosom		Nama protein (massa molekul)	Sinonim	Ekspresi pada jaringan spesifik (lokasi subselular) ^a
Manusia	Tikus	Manusia	Tikus			
A. <i>17β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i>						
<i>HSD 17B1</i>	<i>Hsd11b2</i>	17q11-q21	11 (60.25 cM)	17HSD1 (35 kDa)	<i>17β-HSD1, estradiol- 17β dehydrogenase, estrogen, 17-oxidoreduc- tase</i>	Ovarium, plasenta, kelenjar mamme (sitoplasma)
<i>HSD 17B3</i>	<i>Hsd11b3</i>	9q22	13	17HSD3 (34,5 kDa)	17 β -HSD3, testicular 17 β HSD	Testis (mikrosomal)
<i>HSD17B7</i>	<i>Hsd17b7</i>	1q23	1	17HSD7 (37.3 kDa)	17 β -HSD7, 17 β HSD/ <i>17-keto steroid reductase 7</i>	<i>Corpus luteum</i> (mikrosomal)
B. <i>3β-Hydroxysteroid dehydrogenase</i>						
<i>HSD3B1</i>	<i>Hsd3b6</i>	1p13.1	3 (49.1 cM)	3 β HSDI manusia 3 β HSDVI tikus (42 kDa)	3 β HSD tipe I (tipe VI), <i>3β HSD/Δ5-Δ4 isomerase, 3β-hydroxy-Δ5-steroid dehydrogenase, 3β- hydroxy-5-ene steroid dehydrogenase</i>	Plasenta, sel trofoblas tikus besar, kulit (mikrosomal dan mitokondria)
<i>HSD3B2</i>	<i>Hsd3b1</i>	1p13.1	3 (49.1 cM)	3 β HSDII manusia 3 β HSDI tikus (42 Kda)	Lihat penjelasan diatas	Ovarium, sel Leydig, korteks adrenal (mikrosomal dan mi- tokondria)

^a Lokasi terbanyak

Polimerfisme dari CYP17 yang pertama sekali ditemukan oleh Carey, 1994, adalah T27C pada 5' *untranslated region* (UTR), dan dihipotesa berperan dalam meningkatkan regulasi ekspresi gen sehingga kadar hormon androstenedion dan estradiol (E2) meningkat. Beberapa penelitian juga menunjukkan hipotesis bahwa alel CYP17C dapat menjadi

penanda terhadap peningkatan steroidogenesis (Li *et al.*, 2002, Small *et al.*, 2005).

1. Ovarian steroidogenesis

Ovarium yang berfungsi sebagai organ endokrin mensintesis hormon seks steroid, yaitu estrogen dan progesteron. Fungsi normal ovarium tergantung pada kerja LH pada sel *theca-interstitial-stromal* dan FSH pada sel granulosa. Steroidogenesis diatur sedemikian rupa sehingga kompartemen sel theka mensekresi androgen sebagai respon terhadap LH dan androgen kemudian dikonversi menjadi estrogen oleh aromatase di sel granulosa dibawah pengaruh FSH. Ketika terbentuk folikel dominan, sekresi hormon androgen dan estradiol (E2) meningkat, tetapi hormon E2 kemudian menjadi predominasi. Sintesis androgen harus dijaga menjadi seminimum mungkin untuk optimalisasi perkembangan folikular. Androgen merupakan substrat obligat untuk sintesis E2, karena peningkatan androgen dapat menginterferensi proses pematangan folikular, mencegah terjadinya seleksi folikel dominan dan mengakibatkan atresia folikel (Koivunen, 2001).

Biosintesis androgen pada ovarium terutama paling banyak terjadi di *theca interstitial cells* (TIC) yang pada wanita dengan PCOS aktivitasnya meningkat. Para peneliti menemukan keadaan polistik pada ovarium selalu menghasilkan peningkatan androgen, hal ini dikarenakan stimulasi LH kronik pada PCOS menginduksi hipersekresi androgen oleh kompartemen theka. Pada penelitian dengan menggunakan kultur terlihat

perbedaan sekresi steroid yang abnormal dari sel theka, antara sebelum dan sesudah pemberian stimulasi LH. Lebih jauh lagi pada penelitian wanita PCOS, menunjukkan peningkatan hiperresponsif 17-OHP terhadap GnRH α dan hCG.

Wanita PCOS juga menunjukkan peningkatan hiperresponsif 17-OHP terhadap hCG setelah pada keadaan *baseline* LH diturunkan menjadi kadar yang sama dengan wanita kontrol setelah diberi pengobatan GnRH agonis selama 1 bulan. Model sekresi steroid yang abnormal pada *polycystic ovary*, diduga karena adanya suatu disregulasi secara umum dari sekresi androgen di ovarium, yang paling utama pada kadar enzim *17 α -hydroxylase* dan *17,20-lyase*. Berdasarkan hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa terjadinya disregulasi P450c17 ovarian adalah berhubungan dengan steroidogenesis di sel theka pada wanita PCOS (Gilling-Smith *et al.*, 1994; Koivunen, 2001).

2. Steroidogenesis adrenal

Pada wanita sintesis hormon seks steroid tidak hanya berlangsung di ovarium, proses tersebut juga terjadi di kelenjar adrenal. Korteks kelenjar adrenal dibentuk dari 3 lapisan dimana tiap korteks mempunyai *cascade* enzimatik yang berbeda-beda dalam menghasilkan 3 jenis steroid. Bagian paling luar dari kelenjar adrenal (*zona glomerulosa*) mempunyai kapasitas untuk menghasilkan mineralkortikoid, seperti aldosteron. Bagian dalam

korteks adrenal (*zona fasciculata* dan *zona reticularis*) menghasilkan androgen seperti DHEA dan androstenedion. *Zona fasciculata* relatif lebih sedikit memproduksi androgen dan terutama mensekresi glukokortikoid, yang disebut *cortisol*. Stimulus yang paling besar dari sel-sel adrenokortikal adalah hormon *adrenocorticotropin* (ACTH), yang menginduksi peningkatan semua jenis steroid (Endoh *et al.*, 1996; Sewer *et al.*, 2003).

Sesungguhnya kelenjar ovarium dan adrenal masing-masing berkontribusi kira-kira 50% terhadap kadar testosteron sirkulasi pada wanita reproduktif. Kontribusinya masing-masing secara langsung kira-kira 25% dari produksi testosteron total dan hingga 25% dari sekresi androstenedion total, kemudian dikonversi secara periferal menjadi testosteron. Kelenjar adrenal, merupakan sumber utama testosteron pada wanita *postmenopause* karena pada tingkatan ini, produksi androgen ovarium menurun secara progresif. Abnormalitas steroidogenesis adrenal ditemukan juga pada wanita dengan hiperandrogenisme termasuk yang disertai dengan PCOS/FOH (Piltonen *et al.*, 2002; Ehrmann *et al.*, 1995).

Bila kadar serum prekursor steroid sex adrenal yaitu *dehydroepiandrosterone sulphate* (DHEAS) dan *11 β -hydroxyandrosterone* meningkat pada orang dewasa, hal ini menunjukkan peningkatan steroidogenesis oleh *zona reticularis*. Analogi dengan yang terjadi di ovarium, mekanisme hiperandrogenemia adrenal terjadi diduga karena adanya defisiensi enzim adrenal dan hiperresponsif androgen adrenal (Hudson *et al.* 1990; Ehrmann *et al.* 1995). Seperti yang telah dijelaskan

sebelumnya bahwa ACTH memberikan efek terhadap produksi *cortisol* dan androgen adrenal. Bila terjadi peningkatan *clearance* metabolik dari *cortisol* tanpa disertai perubahan aktifitas biologik androgen, dapat menyebabkan penurunan kadar *cortisol* plasma dan menstimulasi produksi ACTH serta menginduksi peningkatan produksi androgen adrenal. Pada pria dan wanita, androgen adrenal tidak signifikan memberikan *feedback* terhadap produksi ACTH yang terutama dikendalikan *cortisol* (Mesiano *et al.*, 1997; Ehrhart-Bornstein *et al.*, 1998; Rodin *et al.*, 1994).

3. Hiperandrogenemia pada PCOS

Pada wanita PCOS terjadi keadaan hiperandrogenemia, dengan 60% androgen yang dihasilkan berasal dari ovarium dan sisanya oleh kelenjar adrenal. Hal ini menunjukkan bahwa produksi androgen oleh ovarium dan adrenal yang mendasari asal usul terjadinya hiperandrogenemia pada wanita PCOS. Ketika sintesis androgen ovarian disupresi oleh agonis GnRH, wanita PCOS ditemukan mempunyai kadar androgen yang lebih tinggi dibandingkan wanita normal, hal ini menunjukkan keadaan produksi androgen adrenal yang berlebihan. Demikian juga halnya ketika sintesis androgen adrenal disupresi dengan *dexamethasone*, wanita PCOS sekali lagi menunjukkan kadar androgen yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal, yang menunjukkan terjadinya peningkatan produksi di ovarium (Cedars *et al.*, 1992; Gilling-Smith *et al.*, 1997).

Kadar SHBG yang rendah juga berkontribusi terhadap kadar testosteron bebas pada wanita PCOS, akibat terjadinya reduksi ikatan testosteron. Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh para ahli, kadar SHBG berkorelasi negatif dengan kadar insulin sirkulasi atau dengan derajat resistensi insulin pada wanita dengan atau tanpa PCOS. Lebih lanjut lagi, penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar insulin pada wanita PCOS obes dengan menggunakan *diazoxide*, menyebabkan peningkatan kadar SHBG. Hal ini menunjukkan insulin dapat secara langsung menekan sekresi SHBG oleh liver dan lebih merupakan respon akibat keadaan hiperinsulinemia daripada resistensi insulin (Nestler *et al.*, 1991).

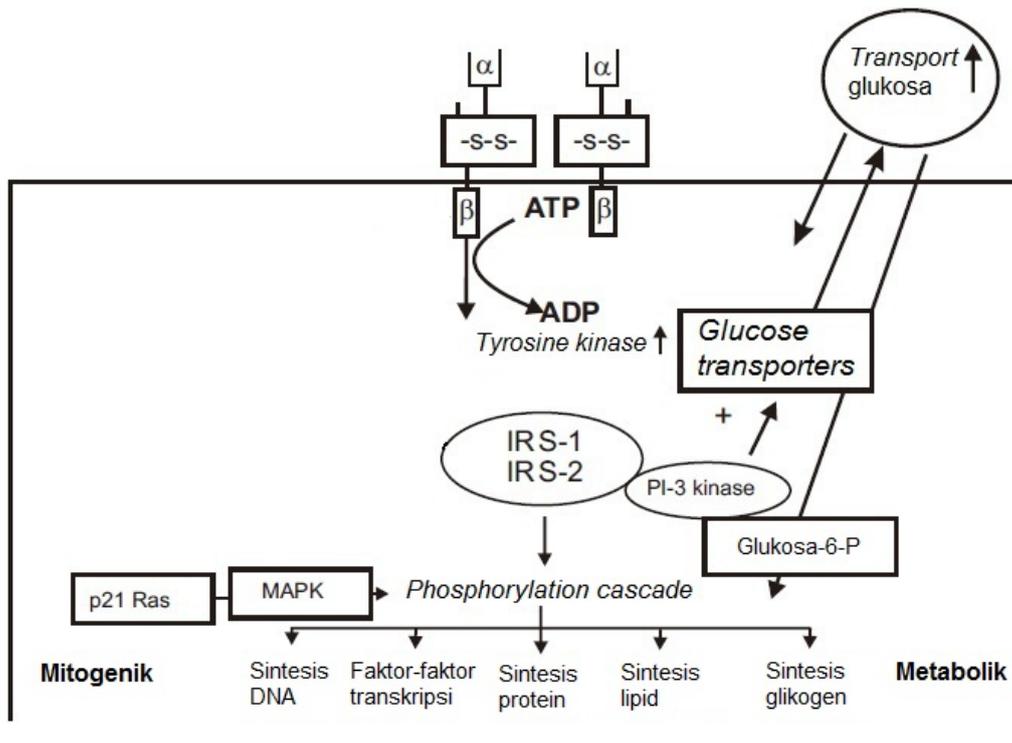
Disfungsi dari sumbu *hypothalamic-pituitary-ovarian* atau pada androgen diduga menjadi penyebab terjadinya hiperandrogenemia pada wanita PCOS. Namun demikian diketahui bahwa supresi kronik dari LH atau ACTH tidak mengubah peningkatan *17 α -hydroxyprogesterone* terhadap stimulasi LH atau *human chorionic gonadotrophin* (hCG) atau ACTH pada pasien PCOS, ketika dibandingkan dengan wanita kontrol. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa pengobatan yang bertujuan meningkatkan resistensi insulin pada wanita PCOS kurus dan obes (yaitu dengan penurunan berat badan, metformin, *D-chiro-inositol* dan agonis PPAR γ) dapat menurunkan kadar androgen dan meningkatkan respon berlebihan androgen terhadap LH atau tes stimulasi ACTH. Pada saat bersamaan, penelitian ini menunjukkan hiperresponsif androgenik

yang merupakan karakteristik wanita PCOS, dapat lebih disebabkan oleh faktor-faktor yang dikontrol oleh sensitisasi insulin daripada LH, ACTH atau steroid ovarian (Nestler *et al.*, 1997; Gilling *et al.*, 1997; Romualdi *et al.*, 2007).

E. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu keadaan yang ditandai dengan terjadinya defek pada *post-receptor* saat insulin beraksi. Penyebab terjadinya defek ini masih terus diteliti. Langkah awal saat terjadinya aksi insulin melibatkan ikatan insulin dengan permukaan sel reseptor. Seiring dengan ikatan insulin tersebut, pada reseptor terjadi auto-fosforilasi pada residu tirosin yang spesifik (terjadi karena adanya aktivasi dari reseptor insulin tirosin kinase). Aktivasi reseptor kemudian mengaktifasi *insulin receptor substrate* (seperti IRS-1,2 dan 3) yang kemudian berikatan untuk memberikan sinyal kepada molekul PI3 kinase dan mengaktifasi sinyal *downstream* dari *insulin-mediated glucose transport* untuk akhirnya dapat mengangkut glukosa dari peredaran darah. Apabila terjadi abnormalitas pada aktivitas *insulin receptor tyrosine kinase* (IRTK) dan pada mediator distal dari reseptor, maka akan terjadi keadaan resistensi insulin (Dhindsa, 2004). Mekanisme terjadinya resistensi insulin untuk lebih jelasnya dapat dilihat pada Gambar 4. Resistensi insulin dapat didefinisikan adalah suatu

keadaan dimana insulin yang diproduksi oleh tubuh tidak dapat bekerja secara efektif dan mengakibatkan kadar insulin dalam tubuh meningkat.



Gambar 4. Mekanisme resistensi insulin (Koivunen, 2001)

PCOS adalah salah satu model klinis dari keadaan resistensi insulin dan tingkat prediabetes. Pada wanita PCOS sensitifitas insulin diturunkan sekitar 35% sampai 40% ketika dibandingkan dengan kontrol, sama halnya dengan penghambatan pada wanita *non insulin-dependent diabetes mellitus*. Banyak wanita PCOS mengalami resistensi insulin dan berkembang gangguan metaboliknya akibat kompensasi hiperinsulinemia,

dan terlihat memainkan peranan penting dalam patogenesis sindroma tersebut (Dunaif *et al.*, 2001).

Beberapa penelitian pada wanita PCOS yang dilakukan dengan jaringan seperti otot dan ovarium menunjukkan bahwa penyebab defek resistensi insulin kemungkinan melibatkan jalur *insulin post-binding signalling* (Diamanti-Kandarakis *and* Papavassiliou, 2006). Ditemukan bahwa proses awal dalam *signaling* insulin (yaitu *uptake* glukosa, GLUT4, inhibisi lipolisis yang distimulasi oleh insulin) semuanya menurun pada wanita PCOS dibandingkan dengan kontrol, juga jumlah dan afinitas reseptor insulin dengan nyata menurun pada adiposit wanita obes dengan PCOS (Ciaraldi *et al.*, 1997).

Temuan ini juga diteliti pada wanita PCOS tanpa obesitas, intoleransi glukosa, atau peningkatan rasio pinggang-pinggul, dan diperoleh hasil bahwa keadaan tersebut terlibat dalam sindroma ini. Lebih lanjut lagi ketika dilakukan biopsi jaringan otot wanita PCOS obes, saat prosedur *insulin-glucose clamp* dilakukan, diperoleh hasil bahwa keadaan *impaired insulin-stimulated* berhubungan dengan defek IRS-1 dan PI-3K, hal ini terjadi bersamaan dengan penurunan transpor glukosa secara *in vivo* dan mengakibatkan defek kerja insulin pada wanita PCOS. Awal terjadinya defek *signaling* insulin ini tidak tergantung pada keadaan T2DM (Dunaif *et al.*, 2001; Ek *et al.*, 1997).

Banyak wanita PCOS mengalami peningkatan kadar asam lemak bebas (ALB) sirkulasi yang menyebabkan terjadinya resistensi insulin

(Morin-Papunen *et al.*, 2000). Beberapa penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa peningkatan ALB sirkulasi mengakibatkan resistensi insulin jaringan perifer. Peningkatan asam lemak plasma di jaringan otot dan liver menginduksi disfungsi mitokondria, stres oksidatif, inflamasi dan gangguan imunitas. Selain itu, kadar ALB sirkulasi yang tinggi secara *in vivo* meningkatkan produksi dari semua androgen pada wanita normal (Lam *et al.*, 2003; Mai *et al.*, 2008). Keadaan ini juga didukung oleh hasil penelitian yang dilakukan pada tikus pria yang diberi makanan diet tinggi *monounsaturated fatty acid* (MUFA) selama 6 minggu, yang menunjukkan peningkatan kadar testosteron (*vs.* diet rendah MUFA), dan akibatnya asam lemak bebas dengan derajat saturasi yang berbeda meningkatkan kadar testosteron menjadi signifikan berbeda batasannya. Sebagai tambahan, fosforilasi serin dari P450c17 terlihat meningkatkan aktivitas *17,20-lyase*, sehingga FFA dapat menjadi faktor kunci fosforilasi serin yang menginduksi peningkatan aktivitas P450c17 dan defek jalur signaling insulin yang menyebabkan resistensi insulin (Gambar 5) (Gromadzka-Ostrowska, 2006; Pandey *and* Miller, 2005).

Banyak metode pengukuran yang dapat digunakan untuk menentukan derajat resistensi insulin. Teknik *euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp* merupakan *gold standard* untuk menentukan sensitifitas insulin dan sering dikombinasi dengan *hyperglycaemic clamp* untuk menentukan kecukupan kompensasi akibat hipersekresi sel β (DeFronzo *et al.*, 1979; Polonsky *et al.*, 1988).

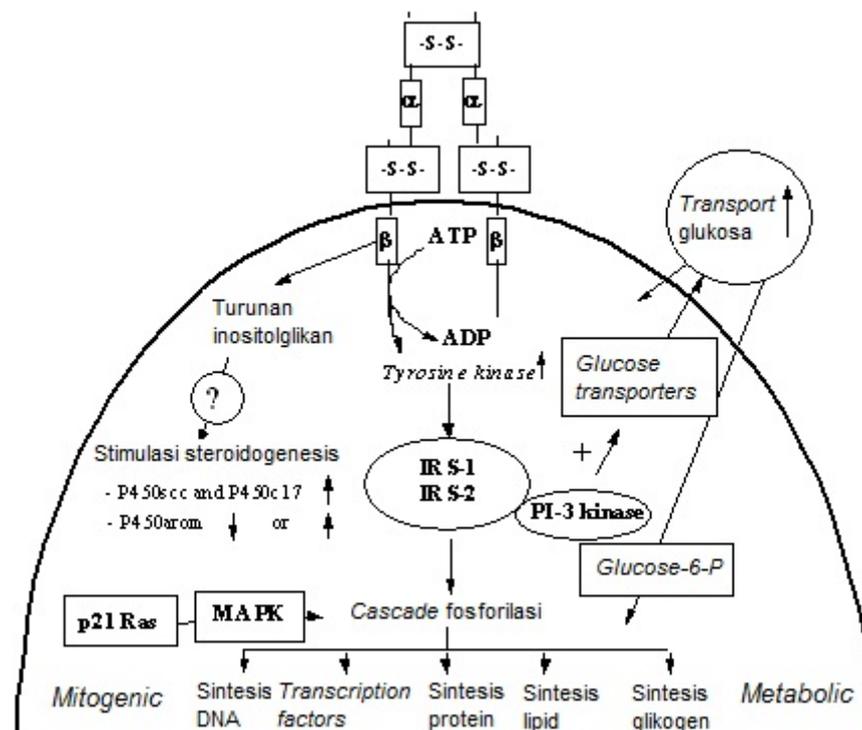
Keadaan resistensi insulin dan kemampuan berespon dari sel β dapat juga dilakukan dengan menggunakan tes toleransi. Namun metode tersebut di atas tidak dapat digunakan untuk kegiatan klinik rutin atau penelitian epidemiologi karena sangat bersifat laboratorium, membutuhkan waktu lama secara periodik dan bersifat invasif, khususnya bagi anak-anak dengan pengambilan darah intravena.

Pengukuran dengan menggunakan kadar glukosa puasa dan insulin serta kadar insulin dan glukosa setelah diberikan glukosa oral sering digunakan. Penentuan kadar insulin puasa atau insulinemia maksimal setelah *oral glucose tolerance test* (OGTT) dapat memberikan data untuk klasifikasi individu mengalami resistensi berat, sedang, ringan atau normal, namun demikian hasil dari pengukuran tersebut harus diinterpretasi dengan mengacu pada kadar glukosa plasma karena terjadinya hiperglikemia pada semua tingkatan menunjukkan terjadinya defek pada sekresi insulin, bukan sebagai nilai indeks dari resistensi insulin. Kadar insulin puasa diatas 50 – 70 $\mu\text{U/ml}$ atau puncak insulin setelah pemberian glukosa orang diatas 350 $\mu\text{U/ml}$ menunjukkan resistensi insulin berat (*severe insulin resistance*), sebaliknya kadar insulin puasa dibawah 20 $\mu\text{U/ml}$ atau puncak insulin setelah OGTT dibawah 150 $\mu\text{U/ml}$ ditemukan pada individu normal (Tritos *et al.*, 1998).

Banyak indeks yang digunakan adalah merupakan turunan dari data dasar hasil OGTT yang dapat memberikan gambaran estimasi kuantitatif

fungsi sel β , contohnya dengan menggunakan perhitungan indeks rata-rata serum insulin (MSI) (Matsuda *et al.*, 1999).

Pengukuran sensitifitas insulin berdasarkan glukosa puasa dan insulin termasuk *homeostasis model assessment* (HOMA), indeks resistensi insulin puasa (FIRI), rasio glukosa insulin puasa, dan *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) dan lainnya (Matthews *et al.*, 1985; Duncan *et al.*, 1995; Katz *et al.*, 2000).



Gambar 5. Mekanisme proses stimulasi resistensi insulin dan steroidogenesis (Koivunen, 2001)

Pengukuran rasio glukosa insulin puasa merupakan tes skrining yang baik untuk digunakan karena perlakuannya simpel, cepat dan relatif tidak mahal, serta telah divalidasi terhadap *gold standard*. Selain itu rasio glukosa insulin adalah yang paling bermanfaat dalam populasi resistensi insulin, sebelum berkembang menjadi disfungsi sel β (Silfen *et al.*, 2001).

Namun demikian metode pengukuran resistensi insulin yang menggunakan kadar glukosa dan insulin puasa masih memiliki kelemahan dalam hal standarisasi pemeriksaannya, seperti dalam hal pengontrolan:

- akurasi dan presisi dari pemeriksaan insulin
- lama waktu puasa (di rumah atau rumah sakit)
- proses transportasi dan pengolahan sampel ke laboratorium sebelum diperiksa

Sensitifitas insulin puasa dan hiperinsulinemia setelah pemberian glukosa oral terlihat lebih berhubungan dengan keadaan resistensi insulin, meskipun nilai tersebut jelas menunjukkan aspek regulasi glukosa. Kadar insulin puasa merefleksikan sensitifitas insulin hepatic dan kemampuan insulin untuk menekan produksi glukosa hepatic. Insulin setelah pemberian glukosa oral, merefleksikan kebutuhan untuk menekan produksi glukosa hepatic dan juga kebutuhan untuk meningkatkan *disposal* glukosa periferal (Kahn *et al.*, 1993).

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan ditemukan prevalensi yang tinggi terhadap terjadinya gangguan toleransi glukosa dan

diabetes melitus tipe 2 pada wanita PCOS dewasa dan remaja dengan menggunakan acuan kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa. Untuk memprediksi abnormalitas ini OGTT dapat menjadi pilihan, serta direkomendasikan bahwa wanita PCOS remaja harus melakukan skrining toleransi glukosa abnormal secara periodik dengan mengacu pada kadar glukosa darah 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa (Palmer *et al.*, 2002). Mengingat dan mempertimbangkan hal tersebut Sperroff (2005) membuat acuan untuk penentuan resistensi insulin, dalam hal ini berkaitan dengan PCOS, yaitu menggunakan pengukuran kadar insulin puasa 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa dengan nilai cut off $\geq 151 \mu\text{U/mL}$. Hal ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumar (2005), kadar insulin puasa diatas 50-70 $\mu\text{U/mL}$ atau puncak insulin setelah pemberian glukosa oral adalah 350 $\mu\text{U/mL}$ menunjukkan resistensi insulin berat (*severe*), sebaliknya kadar insulin puasa dibawah 20 $\mu\text{U/mL}$ atau puncak insulin tes toleransi glukosa oral (OGTT) dibawah 150 $\mu\text{U/mL}$ dinyatakan individu dalam keadaan normal.

F. Adipokin, Reproduksi dan Fertilitas

Berdasarkan penelitian yang intensif mengenai metabolisme glukosa dan lipid, serta dinamika jaringan adiposa pada penelitian yang dilakukan oleh para ahli telah meningkatkan pemahaman mengenai

kompleksitas interaksi antara *intake* makanan dan *storage* makanan di dalam tubuh. Lemak sudah lama diketahui berperan sebagai depot selama masa metabolik tubuh yang berlebihan, dan untuk mobilisasi selama masa kehilangan nutrisi. Demikian pula halnya dengan jaringan adiposa, telah muncul sebagai elemen kunci dalam pengaturan nutrisi, berfungsi sebagai kelenjar endokrin untuk menyesuaikan kejadian di dalam tubuh, termasuk pengaturan nafsu makan, lipid *uptake* dan metabolisme, dan sintesa sel (Campos *et al.*, 2008).

Jaringan adiposa merupakan organ endokrin dan banyak senyawa yang dihasilkan oleh sel adiposa, adipokin, dimediasi oleh keadaan resistensi insulin. Penelitian menunjukkan bahwa satu atau lebih dari adipokin ini dapat mengakibatkan gangguan *signalling* insulin dan mengawali terjadinya resistensi insulin pada tingkat pre diabetik.

Obesitas adalah keadaan kelebihan berat badan sebagai akibat penimbunan lemak tubuh yang berlebihan. Banyak penelitian yang menunjukkan keadaan obesitas dapat menyebabkan timbulnya penyakit akibat gangguan metabolik seperti diabetes melitus tipe 2 dan penyakit jantung koroner. Obesitas tidak hanya ditentukan oleh besarnya berat badan, tetapi juga peran dari besarnya jaringan adiposa khususnya yang berada di daerah abdominal.

Tabel 5. Peran adipokin dalam reproduksi (Campos, 2008)

Elemen yang disekresi adiposa	Hubungannya dengan adiposa yang berlebihan	Efek terhadap fungsi reproduksi yang sudah diketahui atau diprediksi
Leptin	Naik disertai akumulasi lemak	Mengatur sekresi gonadotropin dan steroidogenesis
<i>Tumor necrosis factor-α</i>	Naik disertai obesitas	Menghambat fungsi ovarian
Interleukin-6	Naik disertai obesitas	Terlibat dalam proses inflamasi, ovulasi dan apoptosis di ovarium
Resistin	Naik disertai akumulasi lemak	Menurunkan sensitifitas insulin
Adiponektin	Turun disertai akumulasi lemak, terutama lemak visceral	Mempunyai efek pleiotropik saat ovulasi, steroidogenesis dan fungsi plasenta
Visfatin	Naik disertai akumulasi lemak visceral	Meningkatkan sensitifitas insulin
Omentin	Turun disertai akumulasi lemak omental	Meningkatkan sensitifitas insulin
Vaspin	Naik disertai akumulasi lemak	Meningkatkan sensitifitas insulin
<i>Acylation-stimulating protein</i>	Naik disertai obesitas	Efek belum diketahui
<i>Fasting-induced adipose factor (FIAF) atau angiopoietin-like protein-4</i>	Berhubungan langsung dengan akumulasi lemak	Efek belum diketahui

Pada wanita, obesitas berhubungan dengan gangguan menstruasi dan infertilitas, kegagalan gestasional dan komplikasi obstetrik. Keadaan

kurus yang berlebihan dihubungkan dengan amenore, pertumbuhan buruk fetal dan keguguran. Jaringan adiposa merupakan faktor penting dalam keadaan yang kompleks tersebut, dimana status gizi turut serta dalam mengatur fungsi reproduksi (Campos, 2008).

Gangguan reproduksi yang sering dihubungkan dengan obesitas adalah PCOS. Sekitar 50% dari wanita yang terdiagnosa PCOS adalah *overweight*, dan penambahan jaringan adiposa sering mendahului karakteristik patologi ovarian seperti kejadian amenore dan anovulasi. PCOS sering diidentifikasi karena adanya gejala infertilitas. Namun kenyataannya merupakan fenomena yang lebih luas lagi yang sering dihubungkan dengan sindroma metabolik, resistensi insulin, mudah terkena DM tipe 2, dislipidemia, hipertensi, gangguan metabolisme glukosa dan abnormalitas vaskular. PCOS memperlihatkan keadaan yang multipel, tidak hanya ada satu faktor yang menyebabkan terjadinya keadaan tersebut (Campos, 2008).

Sel-sel lemak mensekresi hormon yang dikenal sebagai adipokin, pada Tabel 5 terlihat beberapa jenis adipokin yang menunjukkan asal mereka dari jaringan adiposa dan efeknya sebagai sitokin pada jaringan target. Diantara daftar adipokin yang telah diketahui tersebut, terlihat paling sedikit ada 4 adipokin yang berinteraksi dengan insulin di jaringan, satu dari adipokin tersebut adalah adiponektin (Campos, 2008).

G. Adiponektin

Adiponektin merupakan suatu senyawa adipositokin, memiliki struktur protein yang terdiri dari 247 residu asam amino, berat molekulnya 30 kDa. Adiponektin dikenal juga sebagai *Adiposite-complement related protein 30* (Acrp 30), *adiposite most abundant gene transcript 1* (apm 1), *adipoQ*, *gelatin-binding protein* (gbp 28) (Nakano *et al.*, 1996).

Adiponektin manusia mengalami modifikasi dengan hidroksilasi dan glikosilasi yang menghasilkan 8 isoform. Glikosilasi pada posisi orto- dipetakan pada 4 residu leusin di posisi 68, 71, 80 dan 104 serta 1 residu prolin pada posisi 94 yang berlokasi pada domain kolagen. Glikan yang terikat pada posisi orto- memiliki residu asam disialat. Adiponektin terglykosilasi memiliki potensi *insulin sensitisizer* yang lebih kuat dibandingkan adiponektin non-glikosilasi rekombinan yang dihasilkan bakteri (Chandran *et al.*, 2003).

Adiponektin bekerja sebagai salah satu hormon pengatur metabolisme lipid dan glukosa. Kadar normalnya dalam plasma adalah 5 sampai 30 $\mu\text{g/mL}$. Adiponektin memiliki aktivitas biologis sebagai berikut :

1. Menurunkan tekanan darah

Efek menurunkan tekanan darah adiponektin adalah berdasarkan aktivasi enzim *endotelial Nitric Oxyde synthase* (eNOs) dalam sel-sel endotelial vaskuler, sehingga produksi NO meningkat. NO merupakan radikal bebas yang sangat tidak stabil. Di dalam darah, NO bereaksi

dengan haem membentuk senyawa nitroso-haem yang lebih stabil. NO dan senyawa nitroso-haem akan merangsang perubahan GTP menjadi *cyclic Guanyl Monophosphate* (cGMP) yang memiliki efek relaksasi otot polos vaskuler (Hattori *et al.*, 2003).

2. Mencegah inflamasi dan trombosis

Atherosklerosis merupakan penyakit yang melibatkan arteri berukuran sedang seperti di otak dan jantung oleh adanya sumbatan ateroma. Ateroma terdiri dari massa menonjol yang tersusun oleh lipid dan fibrosa, kadang-kadang disertai garam kalsium dan produk darah. Atherosklerosis dapat menyebabkan trombosis dan aneurisma. Proses terbentuknya ateroma disebabkan oleh perlukaan endotel yang kronis, misalnya riwayat hipertensi dan hiperlipidemia. Keadaan disfungsi endotel tersebut akan meningkatkan permeabilitas dan adhesi monosit. Monosit akan bermigrasi dari media ke intima kemudian berubah menjadi makrofag dan sel busa yang bekerja sebagai sel fagosit. Sel-sel tersebut akan merangsang migrasi sel-sel otot polos dari media ke intima dengan mensekresikan sitokin dan faktor pertumbuhan. Proliferasi sel-sel otot polos di bagian intima menyebabkan terjadinya sumbatan. Adiponektin mampu menghambat adhesi monosit dengan merangsang sekresi E-selektin. Sitokin tersebut akan menekan produksi TNF- α sebagai faktor inflamasi. Mekanisme kerja adiponektin yang lain adalah berdasarkan

penekanan proliferasi mielomonosit. Efek tersebut dapat mencegah terbentuknya ateroma (Diez *and* Iglesias., 2003).

3. Meningkatkan sensitisasi insulin

Adiponektin mampu merangsang fosforilasi tirosin pada reseptor insulin. Hal tersebut akan meningkatkan transport glukosa dari sirkulasi ke dalam jaringan, misalnya otot skelet, jaringan adiposa dan hati. Proses glukoneogenesis dalam hati juga ditekan melalui peningkatan aktivitas enzim asetil Co-A karboksilase. Enzim tersebut bekerja dengan meningkatkan penggunaan asam lemak oleh jaringan otot skelet sebagai sumber energi.

Beberapa ligan aktivator dari golongan thiazolidindion mampu merangsang PPAR- γ untuk meningkatkan sekresi adiponektin. Adiponektin bekerja dengan meningkatkan transport asam lemak bebas ke dalam otot skelet, kemudian dioksidasi untuk menghasilkan energi (Chandran *et al.*, 2003).

4. Menghambat angiogenesis dan merangsang apoptosis sel endotel

Hasil penelitian Brakenhielm, memperlihatkan bahwa pemberian adiponektin dalam dosis normal pada tikus yang menderita fibrosarkoma dapat menghambat vaskularisasi tumor sehingga pertumbuhan tumor tersebut terhambat. Tumor akan terus mengecil, membentuk massa padat yang dapat dihilangkan dengan pembedahan. Efek penghambatan vaskularisasi tersebut,

berdasarkan induksi apoptosis sel-sel endotel sehingga penyediaan nutrisi untuk pertumbuhan tumor terhenti. Hal tersebut menerangkan terjadinya retinopati diabetikum pada penderita DM. Supresi pertumbuhan tumor juga berdasarkan pencegahan defisiensi apolipoprotein E (apo-E) yang dapat mencegah pembentukan ateroma. Hal ini dapat menerangkan terjadinya penyakit serebrovaskuler akibat sumbatan ateroma pada pembuluh darah otak (Brakenhielm *et al.*, 2004).

Reseptor Adiponektin telah diidentifikasi pada bermacam-macam spesies termasuk manusia, hewan pengerat (Yamauchi *et al.*, 2003), babi (Lord *et al.*, 2005) dan ayam (Ramachandran *et al.*, 2006). Adiponektin terlibat dalam regulasi berbagai fungsi reproduksi. Pada wanita PCOS, kadar adiponektin secara signifikan lebih rendah dan tidak tergantung obesitas (Ardawi *and* Rouzi, 2005). Sistem adiponektin (adiponektin, AdipoR1 dan AdipoR2) terekpresi kuat pada sel-sel theka tikus, corpus luteum dan oosit. AdipoR2 dan terutama AdipoR1 ditemukan pada sel-sel granulosa manusia, dari hasil ini sistem adiponektin kemungkinan terlibat dalam PCOS (Chabrolle *et al.*, 2007).

Adiponektin erat kaitannya dengan resistensi insulin yang ditunjukkan dengan peningkatan kadar insulin (hiperinsulin), merupakan keadaan utama dari PCOS kemungkinan disebabkan faktor genetik. *Mapping genome* terhadap kromosom 3q27 diketahui bahwa gen tersebut

bersifat rentan terhadap penyakit diabetes tipe 2 dan sindroma metabolik, kromosom 3q27 adalah daerah dimana terdapat *gene encoding* terhadap adiponektin, yang menyebabkan timbulnya dugaan bahwa variabilitas genetik dari gen adiponektin dapat sebagai determinan terjadinya ekspresi fenotip dari sindroma metabolik juga PCOS. Gen adiponektin terdiri dari 3 exon dan 2 intron pada daerah 17-kb dan lokasinya pada kromosom 3q27 (Scherer *et al.*, 1995, Hu *et al.*, 1996). Polimorfisme dari gen ini yaitu *silent substitution* dari alel T menjadi G pada exon 2 yang dalam hal ini dinyatakan dalam bentuk T45G yang dapat mempengaruhi kadar adiponektin plasma (Takahashi *et al.*, 2000, Yang *et al.*, 2003). Polimerfisme ini telah banyak diketahui berhubungan dengan risiko obesitas, resistensi insulin, DM tipe 2 dan peningkatan kadar LDL kolesterol (Hara *et al.*, 2002, Menzaghi *et al.*, 2002, Stumvoll *et al.*, 2002, Ukkola *et al.*, 2003). Namun demikian ada juga penelitian lain yang mendapatkan tidak ada hubungan antara polimorfisme pada lokus ini dengan kejadian obesitas dan DM tipe 2 (Schaffer *et al.*, 2000, Takahashi *et al.*, 2000, Zietz *et al.*, 2001, Filippi *et al.*, 2004). Panidis *et al.*, 2004, mendapatkan polimorfisme gen adiponektin (T45G) bukan sebagai faktor penyebab langsung terjadinya gangguan metabolik pada PCOS, karena tidak ditemukan hubungannya dengan resistensi insulin, penurunan kadar adiponektin, dan peningkatan kadar testosteron. Namun mungkin ada interaksi antara adiponektin dengan sintesa atau kerja dari steroid pada

PCOS, karena ditemukan peningkatan kadar Δ_4 -androstenedione, suatu prekursor testosteron, pada PCOS.

Beberapa penelitian pada hewan coba menunjukkan adanya efek adiponektin pada sistem reproduksi wanita dan infertilitas. Lord *et al.* (2005) menggunakan model babi, pertama sekali menunjukkan bahwa ovarium mamalia, khususnya folikel ovarian, mengekspresikan reseptor AdipoR1 dan AdipoR2. Penemuan ini kemudian dikonfirmasi pada ovarium tikus dan manusia. Pengobatan pada tikus dengan gonadotropin untuk menginduksi perkembangan folikel dan ovulasi meningkatkan ekspresi AdipoR1 tetapi tidak AdipoR2. Bentuk isoform adiponektin (trimer, heksamer, dan *high molecular weight*) muncul pada kedua tikus tersebut dan cairan folikel manusia pada konsentrasi yang ekuivalen dengan yang terdapat dalam serum (Campos, 2008). Melihat bukti-bukti tersebut yang menunjukkan adanya adiponektin di ovarium, maka perlu dilakukan penelitian-penelitian selanjutnya untuk melihat bagaimanakah peran dan mekanisme kerja adiponektin pada keadaan infertilitas akibat PCOS.

H. Kerangka Teori

Mengacu pada *consensus workshop group* Rotterdam (2003) kriteria diagnostik PCOS dilakukan dengan ditemukannya minimal 2 dari 3 kriteria: amenore/oligomenore kronik, tanda-tanda klinik dan/atau biokimia

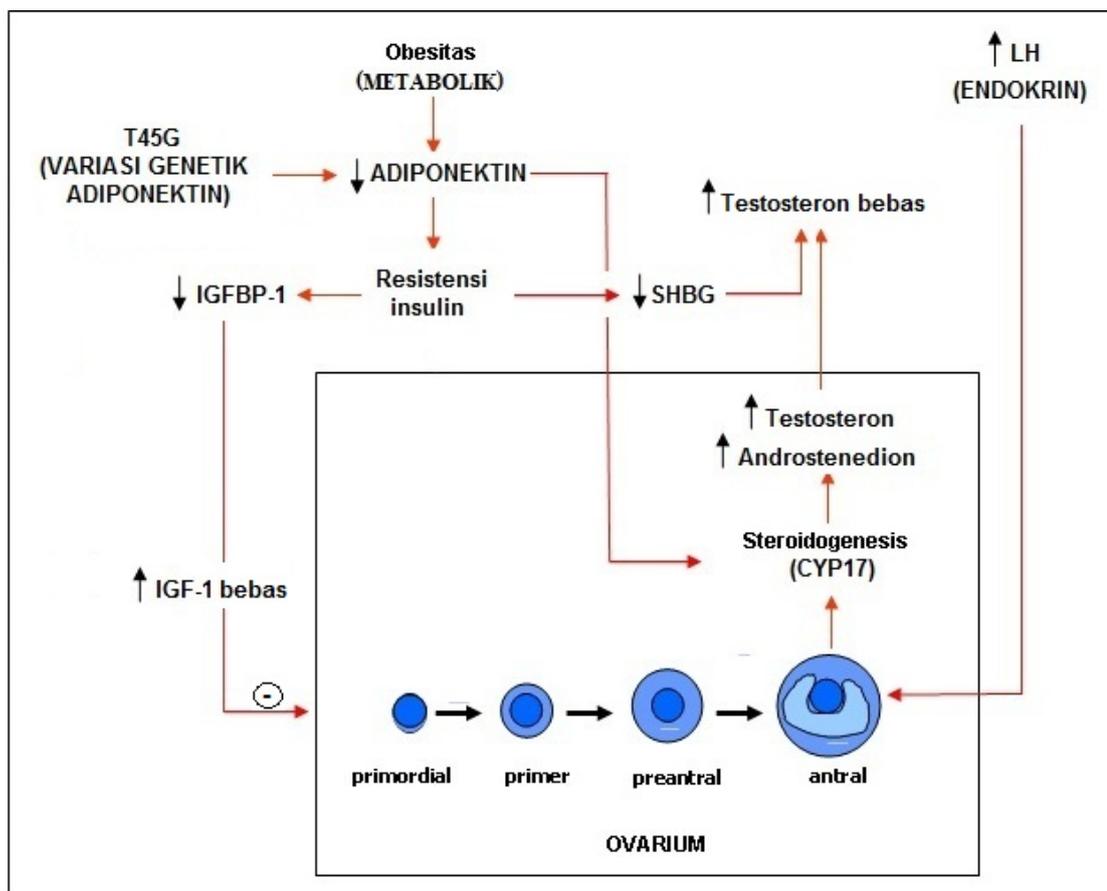
hiperandrogenisme, *polycystic ovary*. Pada kenyataannya diketahui bahwa hiperandrogenisme merupakan keadaan utama PCOS, hal ini dikarenakan lebih dari 70-80% wanita PCOS menunjukkan manifestasi klinik hiperandrogenisme. Keadaan hiperandrogenisme ini disebabkan oleh terjadinya peningkatan sintesis androgen (steroidogenesis), terutama yang terjadi di ovarium. Banyak faktor yang berperan dan menyebabkan peningkatan sintesis androgen tersebut, yaitu faktor endokrin akibat terjadinya disfungsi sumbu hipotalamus-pituitari-ovarian, faktor metabolik akibat terjadinya hiperinsulinemia dan resistensi insulin, serta faktor genetik akibat terjadinya polimorfisme gen-gen yang terkait dengan keadaan tersebut.

Di ovarium langkah pertama pembentukan androgen ditunjukkan oleh stimulasi LH terhadap sel-sel theka, dimana sel ini mengekspresikan gen sitokrom P450c17 (CYP17) yang berperan dalam sintesis hormon DHEA (*dehydroepiandrosterone*) dan androstenedion yang selanjutnya dikonversi menjadi testosteron. Sekresi androgen ovarian tidak secara signifikan memberikan *feedback* terhadap produksi LH, sehingga mengakibatkan terjadinya peningkatan androstenedion atau testosteron bebas tidak akan mereduksi produksi androgen ovarian tersebut.

Kadar SHBG yang rendah juga berkontribusi terhadap tingginya kadar testosteron bebas pada wanita PCOS, karena terjadi reduksi testosteron yang terikat SHBG. Diketahui bahwa kadar SHBG mempunyai korelasi negatif dengan kadar insulin sirkulasi atau dengan derajat

resistensi insulin. Hal ini dikarenakan insulin dapat secara langsung menekan sekresi SHBG oleh liver. Insulin juga berperan penting dalam mengatur biosintesis androgen ovarian, karena dapat menstimulasi androgenesis pada ovarian normal yaitu dengan cara menstimulasi aktivitas P450C17 (CYP17). Kombinasi fungsi LH dan insulin pada ovarium secara sinergis dapat meningkatkan biosintesis androgen.

Adiponektin, suatu hormon protein yang diproduksi dan disekresi oleh sel adiposa, diketahui sangat berperan dalam fungsi sensitifitas insulin. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar adiponektin, salah satunya ada terjadinya polimorfisme gen adiponektin dalam hal ini adalah gen T45G. Tingginya prevalensi polimorfisme gen ini dilaporkan berhubungan dengan risiko obesitas, resistensi insulin, DM tipe 2, dan peningkatan kadar kolesterol LDL. Mengingat fungsi adiponektin yang sangat berperan dalam sensitifitas insulin, tentunya semua kelainan yang timbul tersebut berkaitan erat antara terjadinya polimorfisme gen dengan kadar adiponektin yang rendah dan kejadian penurunan sensitifitas insulin. Hal ini juga didukung oleh beberapa hasil penelitian yang dilakukan terhadap manusia yang menunjukkan kadar adiponektin sirkulasi rendah berhubungan erat dengan obesitas, dan ada keterkaitan yang sangat kuat antara adiponektin dengan resistensi insulin. Resistensi insulin dengan kompensasinya adalah hiperinsulinemia, dalam hal ini jelas dapat lebih meningkatkan sintesa androgen (steroidogenesis) sehingga terjadi peningkatan kadar androgen.



Gambar 6. Kerangka Teori

Beberapa penelitian yang dilakukan terhadap hewan coba menunjukkan bahwa adiponektin dapat berperan langsung terhadap reproduksi dan fertilitas wanita, yaitu berperan dalam steroidogenesis di sel theka (Maillard *et al.*, 2010, Lord *et al.*, 2005). Namun mekanisme biologi, menjelaskan faktor-faktor yang terlibat terhadap efek adiponektin pada sekresi steroid dalam hal ini androgen masih belum jelas. Enzim *17 α -hydroxylase* dan *17,20-lyase* diketahui sangat berperan dalam sintesa androgen pada mekanisme steroidogenesis ovarian, dimana enzim-enzim

tersebut diencode oleh gen CYP17, mempunyai potensi hubungan langsung dengan adiponektin terhadap terjadinya hiperandrogenisme pada wanita PCOS. Maka kadar adiponektin yang rendah dapat berperan dalam hiperandrogenisme pada wanita PCOS, selain melalui mekanisme resistensi insulin juga melalui steroidogenesis.

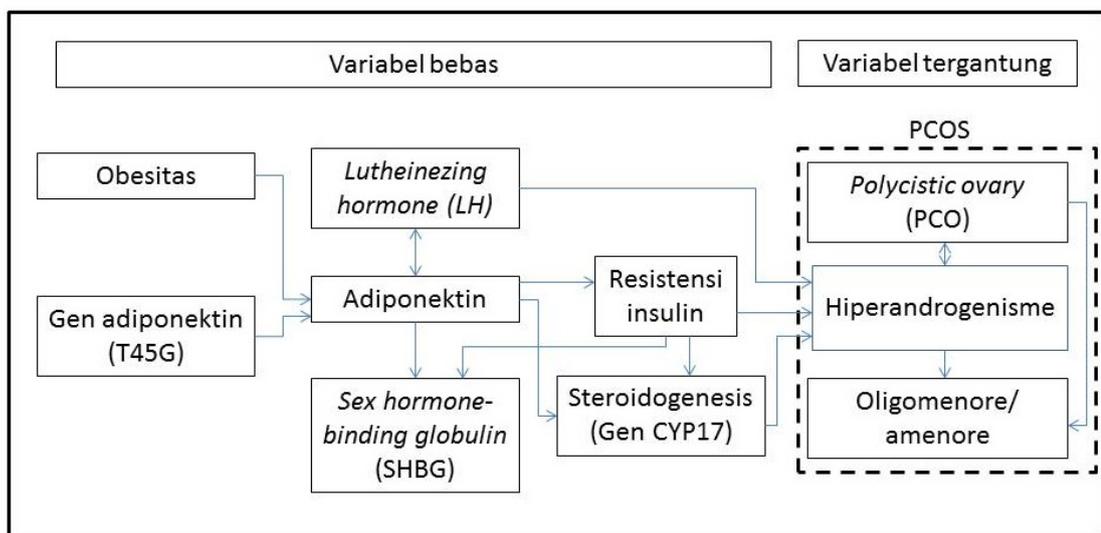
Gambaran proses yang terlibat dalam menjelaskan peran adiponektin dalam kejadian PCOS, kaitannya dengan faktor endokrin, metabolik, dan genetik seperti yang telah dijelaskan, dapat dilihat pada Gambar 6.

I. Kerangka Konseptual

Penurunan kadar adiponektin dapat dipengaruhi oleh 2 faktor, yaitu faktor genetik dan non genetik. Faktor genetik adalah terjadinya polimorfisme gen adiponektin yaitu gen T45G, dan non genetik adalah obesitas. Kadar adiponektin yang rendah akan mengakibatkan terjadinya penurunan sensitifitas insulin dan selanjutnya terjadi resistensi insulin, penurunan kadar SHBG dan peningkatan sekresi hormon LH oleh pituitari. Ketiga keadaan ini akan mengakibatkan terjadinya peningkatan kadar testostosteron (hipertestosteronemia).

Kadar adiponektin yang rendah juga akan mempengaruhi steroidogenesis, yang ditunjukkan dengan adanya polimorfisme gen CYP17, sehingga terjadi peningkatan sintesa dan produksi androgen.

Peningkatan kadar testosteron atau hormon androgen yang berlangsung terus menerus dan dalam jangka waktu lama dapat mengakibatkan terjadinya gangguan fungsi poros hipotalamus-pituitari-ovarium, sehingga terjadi gangguan siklus menstruasi dan *polycystic ovary*. Ketiga keadaan tersebut yaitu hiperandrogenisme, oligomenore kronik/amenore dan *polycystic ovary*, merupakan tanda-tanda klinis dari keadaan PCOS. Untuk lebih jelasnya mengenai hal ini dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Kerangka Konsep

J. Hipotesis Penelitian

Pada wanita dengan PCOS :

1. Kadar adiponektin rendah berperan terhadap kejadian PCOS.
2. Keberadaan polimorfisme gen adiponektin (T45G) berperan terhadap kejadian PCOS.
3. Keberadaan polimorfisme gen CYP17 (T27C) berperan terhadap kejadian PCOS.
4. Keberadaan obesitas berperan terhadap rendahnya kadar adiponektin.
5. Keberadaan resistensi insulin berperan terhadap rendahnya kadar adiponektin.
6. Keberadaan polimorfisme gen adiponektin (T45G) berperan terhadap rendahnya kadar adiponektin.
7. Keberadaan polimorfisme gen CYP17 (T27C) berperan terhadap rendahnya kadar adiponektin.
8. Terdapat interaksi antara variabel determinan PCOS dengan adiponektin.